

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

АРЧАКОВА ТАТЬЯНА ВАСИЛЬЕВНА

**МАРКЕРЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА И СОСУДИСТОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ НА ПРОГРАММНОМ
ГЕМОДИАЛИЗЕ**

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Недосугова Людмила Викторовна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Общие сведения. Эпидемиология.	14
1.2. Модифицированные ЛНП	16
1.3. Виды модифицированных ЛНП	21
1.3.1. Десиалированные ЛНП	21
1.3.2. Окисленные ЛНП	23
1.3.3. Электроотрицательные ЛНП	24
1.3.4. Гликированные ЛНП	24
1.3.5. Анти – ЛНП – антитела и циркулирующие иммунные комплексы ЛНП	25
1.4. Сосудистая кальцификация и факторы риска сосудистой кальцификации	26
1.4.1. Патогенез сосудистой кальцификации	28
1.4.2. Влияние терапии на сосудистую кальцификацию	31
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	
2.1. Дизайн исследования	34
2.2. Общеклиническое обследование	35
2.3. Лабораторные исследования	35
2.4. Инструментальные методы исследования	37
2.5. Статистический анализ	39
2.6. Этическая экспертиза	40
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
3.1. Общая характеристика пациентов	41
3.2. Характеристика медикаментозной терапии	42
3.3. Результаты лабораторных исследований	44
3.4. Результаты исследования модифицированных ЛНП	46
3.5. Прогнозирование риска модификации ЛНП	53
3.6. Атеросклеротическое изменение сосудистой стенки	56
3.7. Результаты исследования фосфорно – кальциевого обмена	57

3.8.	Роль минерально – костных нарушений в прогрессировании сосудистой кальцификации	60
3.9.	Оценка макрососудистых осложнений	61
3.9.1.	Прогностическая модель для определения вероятности развития ОИМ и ОНМК	63
3.10.	Прогнозирование сосудистой кальцификации	67
Глава 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ		68
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		75
	Выводы	76
	Практические рекомендации	77
	Перспективы дальнейшей разработки темы	77
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ		79
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		81

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

По последним данным численность больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и, согласно прогнозам Международной Диабетической Федерации, к 2045 г. СД2 будет страдать 784 млн. человек [1].

В Российской Федерации (РФ), как и во многих странах мира, отмечаются высокие темпы роста заболеваемости СД2. Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные микро- макрососудистые осложнения, развитие хронической болезни почек (ХБП), а также прогрессирование до стадии, требующей применения заместительной почечной терапии (ЗПТ) и программного гемодиализа (ПГД) [11].

Количество пациентов, получающих ЗПТ, в мире превышает 2,5 миллиона человек и по прогнозам удвоится к 2030 году до 5,4 млн человек [2], из них около половины составляют пациенты с СД. ХБП является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и роста смертности уже на ранних стадиях. Вместе с тем, на фоне ХБП у больных СД2 отмечается резкое повышение сердечно-сосудистой смертности [3] за счет прогрессирования атеросклероза (АС). АС представляет собой многофакторное заболевание, традиционными факторами риска которого являются СД, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), курение и низкая физическая активность [4].

Исследования в данной области свидетельствуют о том, что при СД2, ожирении, ХБП обнаруживаются измененные липопротеины низкой плотности (ЛНП), которые подвергаются модификации и характеризуются множественными изменениями в углеводной, белковой, липидной составляющих и называются модифицированными ЛНП (мЛНП), и что именно они играют роль в атерогенезе [5].

С учетом этого, подтверждение роли мЛНП в развитии диабетической макроангиопатии играет ключевую роль в разработке специфических методов

профилактики, что, как ожидается, будет способствовать уменьшению смертности лиц с СД от сердечно-сосудистых осложнений. Однако модифицированные ЛНП до сих пор не считаются клиническими биомаркерами или терапевтической мишенью в виду отсутствия достаточного количества исследований в данной области. Поэтому необходимы дополнительные исследования, как базовые, так и клинические.

При ХБП к традиционным факторам риска присоединяются нетрадиционные факторы риска ССЗ: альбуминурия, хроническое системное воспаление, нарушение фосфорно-кальциевого обмена, эктопическая кальцификация [6]. Повышение риска развития неблагоприятных клинических исходов сердечно-сосудистой патологии во многом обусловлено кальцификацией клапанов сердца и стенок крупных сосудов, которая также является элементом комплекса минерально-костных нарушений (МКН-ХБП). Многочисленными исследованиями подтверждается, что интенсивность кальцификации увеличивается при наличии СД2 [7].

Помимо ранее известных участников кальций-фосфорного гомеостаза, выявлен новый элемент костно-минерального обмена, одним из которых является морфогенетический белок: фактор роста фибробластов-23 (FGF-23) [8].

Сравнительно недавно были получены данные, свидетельствующие о том, что летальность у пациентов с ХБП С5 (гемодиализ) прямо коррелирует с FGF-23. Одним из возможных объяснений высокой смертности пациентов с повышенным FGF-23 может служить выявленная независимая ассоциация FGF-23 с гипертрофией левого желудочка и развитием сосудистой кальцификации (СК). Исследования выдвигают на главную роль FGF-23 как будущий биомаркер ССЗ и смертности у пациентов, получающих лечение ПГД, однако, результаты исследования, изучающие взаимосвязь FGF-23 и морфофункциональные изменения сердца и сосудов, остаются противоречивыми [8].

Несмотря на достигнутые успехи в изучении МКН-ХБП у пациентов с ХБП, для исследователей остаются открытыми вопросы регуляции этих нарушений и поиска путей прогнозирования развития МКН-ХБП и медикаментозного воздействия на процессы, что, в свою очередь, позволит снизить сердечно-

сосудистую смертность у больных ХБП С5 (гемодиализ) и повысить качество их жизни.

Учитывая все вышесказанное, очевидна целесообразность скрининга АС и СК у больных СД2 и ХБП, имеющих высокую распространенность данных процессов, их бессимптомное течение, и демонстрирующих повышенные кардиоваскулярные риски независимо от возраста и половой принадлежности, что позволит своевременно провести профилактические мероприятия. Актуальным вопросом остается поиск биомаркеров распространенного АС и СК. Необходима своевременная оценка и коррекция липидных нарушений и нарушений фосфорно-кальциевого гомеостаза.

Не менее важным является разработка ведения пациентов с СД2, ХБП, АС и СК. Очевидна необходимость скрининга кардиоваскулярной патологии у всех больных СД и ХБП.

Изучение процессов атерогенеза, модификации ЛНП, развития СК при СД и ХБП расширяет возможности профилактики осложнений заболевания и позволяет предложить новый подход к коррекции нарушений у данной категории больных. Изучение факторов риска с целью определения механизмов развития патологии имеет первостепенное значение для разработки алгоритмов наиболее эффективного лечения. Профилактика частоты ССЗ при СД2 является одной из важных проблем эндокринологии. Валидация новых биомаркеров ССЗ - перспективное направление в исследованиях по профилактике и снижению сердечно-сосудистого риска.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день установлено, что рост СД2 ведет за собой риски развития целого ряда серьезных заболеваний, таких как инфаркт миокарда (ОИМ) и инсульт (ОНМК), в связи с чем очевидна целесообразность скрининга и своевременного проведения профилактических мероприятий по развитию атеросклероза (АС) и СК у больных СД2 и ХБП, демонстрирующих высокий уровень кардиоваскулярных рисков, независимо от возраста и половой принадлежности. Для стран с развивающейся экономикой уровни этих показателей

ставят серьезные вопросы о том, являются ли те лица, которые поддерживают экономический рост, подверженными риску развития СД2, ХБП и преждевременного летального исхода от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Актуальным вопросом остается поиск биомаркеров распространенного АС и СК.

Необходима своевременная оценка и коррекция липидных нарушений и нарушений фосфорно-кальциевого гомеостаза.

Не менее важным является разработка подхода к ведению пациентов с СД2, ХБП и АС, СК. Очевидна необходимость скрининга кардиоваскулярной патологии у всех больных СД и ХБП.

Изучение механизмов нарушения липидного обмена, модификации ЛНП и дисбаланса в процессах атерогенеза при СД повышает возможности для профилактики осложнений заболевания и позволит предложить новый подход к коррекции нарушений липидного обмена у больных. Изучение факторов риска с целью определения механизмов развития патологии имеет первостепенное значение для разработки алгоритмов наиболее эффективного лечения.

Однако, множество работ имело только экспериментальный характер *in vivo*. Учитывая проведенные исследования ранее, ученые пришли к выводу, что только ЛНП с измененными свойствами могут индуцировать накопление внутриклеточного холестерина и способствовать развитию АС [А.М. Орехов, В.В. Тертов, И.А. Собенин 2012].

Наряду с активным участием морфогенетических белков, таких как FGF-23, в минеральном обмене и его нарушениях при ХБП, замечена и их роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ХБП [Л.Ю. Милованова, Ю.С. Милованов 2018].

Изучение корреляции маркеров АС и СК с развитием ССО помогут оптимизировать современные диагностические и терапевтические подходы к ведению пациентов с ХПБ С5 (гемодиализ).

Цель исследования

Прогнозирование риска развития сердечно-сосудистых катастроф на основе оценки маркеров атеросклероза и сосудистой кальцификации при сахарном диабете 2 типа, осложненном ХБП С5 (гемодиализ).

Задачи исследования

1. Провести контроль маркеров атеросклероза: десиалированного ЛНП и циркулирующих иммунных комплексов к ЛНП - у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) и оценить изменения десиалированного ЛНП и циркулирующих иммунных комплексов к ЛНП в зависимости от степени компенсации углеводного обмена у пациентов с СД2.

2. Оценить вклад десиалированного ЛНП и циркулирующих иммунных комплексов к ЛНП в развитие атеросклероза у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

3. Провести анализ фактора роста фибробластов-23 у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) и оценить изменения FGF-23 в зависимости от степени компенсации углеводного обмена у пациентов с СД2.

4. Оценить вклад фактора роста фибробластов-23 в развитие сосудистой кальцификации и разработать прогностическую модель, позволяющую предсказать риск развития сосудистой кальцификации у пациентов с СД2 и ХБП С5.

5. Разработать прогностическую модель, позволяющую с высокой степенью чувствительности и специфичности предсказать риски развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

Объект и предмет исследования

Объект исследования – больные ХБП С5 (гемодиализ) с СД2 и без СД2.
Предмет исследования – маркеры атеросклероза и сосудистой кальцификации.

Научная новизна

Определено содержание новых маркеров атеросклероза- десиалированного ЛНП и циркулирующих иммунных комплексов к ЛНП и маркеров сосудистой

кальцификации - фактора роста фибробластов-23, у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

Установлена взаимосвязь между повышением десалированного ЛНП, циркулирующих иммунных комплексов к ЛНП и фактора роста фибробластов-23 у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) и сердечно-сосудистыми катастрофами, такими как острый инфаркт миокарда и ОНМК.

Разработаны прогностические модели на основе определения десалированного ЛНП и циркулирующих иммунных комплексов к ЛНП и фактора роста фибробластов-23, позволяющие предсказать риск развития сердечно-сосудистых катастроф и сосудистой кальцификации.

Теоретическая и практическая значимость

Разработана научная концепция о взаимосвязи между маркерами атеросклероза (десалированным ЛНП и циркулирующими иммунными комплексами к ЛНП) и наличием атеросклероза, подтвержденного оценкой толщины интимо-медиального слоя брахиоцефальных артерий.

Разработана научная концепция о взаимосвязи между маркерами сосудистой кальцификации (фактор роста фибробластов-23) и наличием сосудистой кальцификации, подтвержденной оценкой рентгенограммы брюшной аорты.

Усовершенствованы диагностические подходы к ведению пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

Решена научная задача по разработке формулы для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

Методология и методы исследования

В ходе выполнения исследования был применен комплексный методологический подход с использованием общеклинических, инструментальных, лабораторных, а также аналитических, статистических и специальных (определение десалированного ЛНП, ЦИК-ЛНП, FGF-23) методов.

На основании анализа научной литературы отечественных и зарубежных авторов сконструирована исследовательская деятельность.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлено, что десиалированные ЛНП и циркулирующие иммунные комплексы к ЛНП участвуют в прогрессировании атеросклероза у пациентов ХБП С5 (гемодиализ), но, в большей мере, у пациентов с СД2, что было подтверждено оценкой толщины интимо - медиального слоя брахиоцефальных артерий. Доказано, что повышенный уровень десиалированного ЛНП и циркулирующих иммунных комплексов к ЛНП увеличивает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

2. Определена роль фактора роста фибробластов-23 в развитии сосудистой кальцификации у больных с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ), что подтверждено оценкой степени выраженности кальциноза брюшной аорты. Доказано, что высокий уровень фактора роста фибробластов-23 является фактором риска развития сердечно-сосудистых катастроф.

3. Определены прогностические модели, включающие определение уровня маркеров атеросклероза (десиалированных ЛНП и циркулирующих иммунных комплексов к ЛНП, фактора роста фибробластов-23), которые могут быть использованы для прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых катастроф, а также будут более просты и экономичны в применении по сравнению с панелями, включающими большое количество маркеров.

Личный вклад автора

Соискателем проведен поиск научной литературы, сформулирована проблема и научная идея диссертационной работы, выполнено планирование исследования, статистическая обработка и научное обобщение полученных результатов.

Автором лично проведен анализ медицинской документации, отбор пациентов для включения в исследование.

В ходе выполнения исследования соискателем проводилось клиническое ведение пациентов, коррекция терапии, выполнение инструментальных методов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Маркеры атеросклероза и сосудистой кальцификации у пациентов с сахарным диабетом, получающих лечение программным гемодиализом» соответствует формуле специальности 3.1.19. (Эндокринология) и области исследования: п. № 4 «Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа, фундаментальных и прикладных исследований» и п. № 5 «Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий».

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается использованием современных методов исследования, соответствующих целям и задачам, и подкреплена адекватной статистической обработкой данных 105 пациентов.

Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту. Проведение исследования было одобрено локальным комитетом по этике Первого МГМУ имени И. М. Сеченова (регистрационный номер № 07-15, дата проведения заседания 15.07.2015).

Диссертационная работа прошла апробацию на заседании кафедры эндокринологии ИКМ имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России 17.04.2023, протокол заседания № 10.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на научно-практических конференциях: VIII (XXVI) Национальный Конгресс эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (г. Москва, 22.05-25.05.2019), Российская научно-практическая конференция «Эндокринология – вызовы 21 века» (г. Москва, 27-28 октября 2022 г.), XII межрегиональная конференция «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний» (г. Москва, 10-11 декабря 2022 г.), XIX Московский городской съезд эндокринологов Эндокринология столицы-2023 (г. Москва, 31.03-02.04.2023 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные данные используются при подготовке студентов, клинических ординаторов, аспирантов и при повышении квалификации врачей на кафедре эндокринологии Институт клинической медицины имени Н. В. Склифосовского Сеченовского университета при изучении дисциплины эндокринология студентами по направлению подготовки (специальности) 3.1.19. Эндокринология, Акт внедрения № 212 от 16.03.2023 г.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации внедрены в лечебный процесс отделения терапии общества с ограниченной ответственностью «Нейро-клиника», Акт внедрения № 213 от 16.03.2023.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, включая 2 статьи в журналах, индексируемом в международной базе Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование изложено на 102 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных

исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы.

Работа включает 14 таблицы и 24 рисунка.

Список литературы состоит из 128 библиографического источника, 81 иностранных публикаций и 47 отечественных.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие сведения. Эпидемиология.

В XXI веке международное научное сообщество столкнулось с большой проблемой, достигшей размеров мирового масштаба - распространение хронических неинфекционных заболеваний, оказывающих значимое медицинское и социально - экономическое влияние на население [9].

Одним из таких серьезных заболеваний является СД2. Исследования, проведенные в последние десятилетия, показали, что СД2 является одним из самых крупных по численности распространения заболеваний [10].

Согласно прогнозам, численность людей, страдающих СД2, к 2030 году может составить порядка 640 млн., а к 2045 году – более 784 млн. человек. Также подсчитано, что в 2021 году более 6,7 млн человек в мире умерли от осложнений СД2 [1].

В России, согласно статистическим данным, также отмечается тенденция к росту заболеваемости СД2 и увеличению числа смертности от СД. Только в течение 2021 года в РФ зафиксировано 4,43 млн. случаев заболевания СД2, что составляет порядка 50% от общего количества всех заболевших в мире. При этом средний возраст летального исхода при СД2 составляет 73,5 года (70,1 года у мужчин и 75,4 года у женщин). Статистические данные показали, что длительность течения заболевания СД2, от начала постановки пациента на учет до момента летального исхода, по данным клинико-статистического анализа составляет 11,4 года [11].

На сегодняшний день установлено, что СД2 является фактором риска развития целого ряда серьезных заболеваний. Порядка 20% заболевших СД2 имеют в анамнезе инфаркт миокарда, инсульт, страдают от ухудшения зрения, а также прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) [12]. ХБП - наднозологическое понятие, включающее признаки почечного повреждения, выявляемые в течение ≥ 3 месяцев, в сочетании с нарушением их функции. В РФ

встречаемость ХБП у лиц молодого и среднего возраста составляет около 16%, у лиц старше 60 лет - 36%, а число пациентов, нуждающихся в проведении ПГД, ежегодно увеличивается на 10,8% [13]. Тем не менее эти данные отражают лишь верхушку айсберга, так как большинство пациентов с ХБП не доживают до диализа, погибая на более ранних стадиях болезни от ССО [14;15]. Показатель летальности, связанный с ХБП, за последние 17 лет увеличился на 41,5% [16]. На сегодняшний день ХБП занимает 12 место среди главных причин смерти в мире [17].

Известно, что при СД основным триггером для развития ХБП является хроническая гипергликемия, которая инициирует оксидативный стресс, неферментативное гликозилирование белков, запускает полиоловый путь окисления глюкозы и нарушает внутрпочечную гемодинамику, что приводит к развитию диффузного или узелкового гломерулосклероза [18]. Совместно с гипергликемией особое влияние на развитие ангиопатий оказывают изменения в липидном спектре, приводящие к развитию АС, что является мощным метаболическим фактором формирования гломерулосклероза, прогрессирования снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и дальнейшему развитию ХБП [19].

Патофизиологические процессы, являющиеся одной из основных причин прогрессирования сердечных заболеваний у пациентов с ХБП, по-прежнему остаются недостаточно изученными.

Согласно результатам современных исследований, развитие сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с нарушением функции почек и СД2 обусловлено двумя разными, но взаимосвязанными процессами: развитием атеросклеротического ремоделирования и СК [20; 21].

Патогенетической основой сердечно-сосудистых заболеваний является АС, который при СД2 развивается на 10–15 лет раньше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена, встречается с одинаковой частотой у мужчин и у женщин, и который в течение многих лет протекает бессимптомно и достаточно выражен к моменту проявления клинической симптоматики [22].

Общеизвестный факт, что ХБП в свою очередь также способствует развитию дислипидемии, АС и является фактором риска для сердечно-сосудистых заболеваний [20].

Одна из теорий заключается в том, что на начальных стадиях ХБП развивается гипертриглицеридемия за счет снижения ферментативной обработки триглицеридов (ТГ) за счет уменьшения активности липопротеидной липазы. Характерным для ХБП является также снижение концентрации антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛВП), вследствие низкой концентрации и снижения активности лецитинхолестерин - ацилтрансферазы, что приводит к нарушению синтеза, транспорта ЛВП и их ускоренному разрушению. Показано, что у пациентов со значительной протеинурией и нефротическим синдромом, нарушения липидного обмена выражены за счет повышения ЛНП, гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии. Потеря белка с мочой стимулирует повышение синтеза ЛНП в печени за счет гипоальбуминемии, что приводит к нарушению регуляции фермента- 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим а-редуктаза [23].

1.2. Модифицированные ЛНП

В плазме крови человека выделяют несколько основных классов липопротеидов (ЛП): хиломикроны (содержат А, В-48, С, Е апо(липо)протеины), липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП) (содержат В-100, С, Е апо(липо)протеины), липопротеиды промежуточной плотности (ЛПП) (содержат В-100, Е апо(липо)протеины), липопротеиды низкой плотности (ЛНП) (содержат В-100 апо(липо)протеины), липопротеины высокой плотности (ЛВП) ((содержат А, С, Е апо(липо)протеины). ЛНП переносят в клетки холестерин (ХС), а ЛОНП - ТГ эндогенного происхождения. Обогащенные ТГ липопротеиновые частицы (хиломикроны и ЛОНП) быстро разрушаются до ременантов и удаляются из циркуляции в течение нескольких минут [24].

Основную роль в удалении циркулирующих ЛП играют рецепторы печени. Показано, что рецепторы к ЛНП, связывающие аполипопротеин В (АпоВ) и

аполипопротеин Е (АпоЕ)-содержащие ЛП, способны удалять ЛНП, ЛПП или ременанты ЛОНП, бета-ЛОНП (которые характеризуются содержанием в них значительных количеств эфиров ХС). Результатом катаболизма ЛОНП является образование ЛНП. Основная роль ЛОНП заключается в обеспечении всех клеток организма постоянно доступным источником ХС, который необходим для синтеза клеточных мембран, а также является субстратом для образования других продуктов метаболизма, например, желчных кислот, половых гормонов, кортикостероидов [24].

В последние годы появились данные о важной роли нарушений обмена аполипопротеинов в развитии АС. АпоВ - главный белковый компонент, входящий в состав атерогенных ЛОНП, ЛППП. Следовательно, уровни АпоВ в плазме отражают общее количество атерогенных частиц. При повышении данного аполипопротеина в крови развивается эндотелиальная дисфункция, усиленная агрегация тромбоцитов и адгезия провоспалительных цитокинов. Предполагается, что уровни аполипопротеинов позволяют точнее предсказать риск развития макроваскулярных заболеваний, в том числе, и ишемической болезни сердца (ИБС) [25].

На основании многочисленных исследований сделан вывод, что для наиболее вероятной оценки риска коронарной болезни сердца в качестве маркера может быть успешно использован АпоВ [26], но к настоящему времени также выявлены новые маркеры АС - модифицированные ЛНП (мЛНП) [27].

Ранее в проведенных исследованиях *in vitro* ЛНП, которые выделяли у здоровых лиц, не вызывали нарушения внутриклеточного метаболизма ХС в культивируемых клетках. Учитывая накопленные данные, многие исследователи пришли к выводу, что ЛНП только с измененными свойствами, такие как мЛНП, способны вызывать накопление липидов в клетках [31].

Также установлено, что любое нарушение физико-химических свойств ЛНП может приводить к поступлению ЛНП в клетку через другие альтернативные пути и будет способствовать накоплению эфиров ХС в клетках [27].

Типичные ApoB, E-рецепторы или, как их еще называют, классические ЛНП - рецепторы, характеризуются малой активностью и не способны привести к серьезному увеличению количества эфиров ХС. Некоторые клетки имеют рецепторы, участвующие в захвате частиц ЛП альтернативным путем, которые называются скэвенджер-рецепторы (Scavenger cell receptor), и активность которых не регулируется внутриклеточным содержанием ХС, поэтому постоянный эндоцитоз мЛНП через скэвенджер-рецепторы на макрофагах приводит к большому отложению внутриклеточного ХС [31].

Процесс поступления в клетку мЛНП под воздействием скэвенджер-рецепторов не может регулироваться по механизму отрицательной обратной связи. Это является одной из характерных черт скэвенджер-захвата. Захват не модифицированных ЛНП протекает с привлечением классических ApoB, E-рецепторов и не сопровождается увеличением количества холестерина в клетках. В противоположность этому, захват мЛНП посредством скэвенджер-захвата, характеризуется образованием избыточного количества ХС в клетках, что провоцирует метаморфоз макрофагальной клетки в «пенистую». По своей сути, так называемая «пенистая» клетка является макрофагом, наполненным липидными вакуолями, содержащими холестерин и жирные кислоты [28].

В результате изучения процесса образования «пенистых» клеток было установлено, что именно мЛНП являются причиной развития АС, в связи с чем их важно рассматривать в качестве атерогенных ЛП. В отличие от них, нативные ЛНП не могут способствовать прогрессированию атеросклеротического процесса, вследствие чего их нельзя считать атерогенными [28; 29]. Данный вывод имел больше теоретическое и практическое значение и позволил ученым, работающим в данной области, избавиться от ряда предшествующих заблуждений.

Подверженные модификации ЛНП формируются в клетках из нормально синтезированных ЛНП. Предпосылками для их модификации могут быть, например, гипергликемия при замедлении скорости деградации нативных ЛНП [30].

Появление мЛНП в крови и их последующая миграция в интиму артерий стимулирует перемещение моноцитов, которые затем превращаются в макрофаги. В интиме накапливаются эфиры ХС, которые через стадию липидных пятен переходят в атеросклеротические бляшки. Таким образом, защитная функция запускает и усиливает атеросклеротический процесс. Изменения в липидном спектре крови отражаются на составе липидного ядра атеросклеротической бляшки. Повторные волны липоидоза вследствие увеличения уровня в крови модифицированных ЛНП при гиперхолестеринемии и под воздействием таких факторов как оксидативный стресс, СД, курение, способствуют накоплению липидов в сосудистой стенке и росту сформированных бляшек. Важной характерной особенностью атерогенных ЛНП является наличие модификаций в углеводной, белковой, липидной составляющих [5]. Собенин И.А. и др. выявили, что в крови пациентов с СД2 ЛНП способны индуцировать внутриклеточное накопление ХС, что вызывает различные типы модификаций ЛНП, включая неферментативное гликирование и десиалирование, а также изменения липидного состава ЛНП [5; 30].

В ЛНП у пациентов с СД отмечалось увеличение неферментативного гликозирования за счет увеличения количества фруктозил-лизина по сравнению с ЛНП здоровых доноров. В исследованиях Собенина И.А., Орехова А.Н. и с соавт. было продемонстрировано, что увеличение фруктозил-лизина во время *in vitro* гликозилирования у неатерогенных ЛНП вызывало аккумуляцию ХС в культуре клеток, а также в исследовании была выявлена положительная корреляция между количеством фруктозил-лизина в ЛНП у больных СД и их атерогенностью. Однако, по мнению авторов, их атерогенный эффект довольно умеренный, и эта данность не позволяет приписать им ведущую роль в прогрессировании АС, в связи с чем, учеными были продолжены поиски других модификаций ЛНП [5].

Результаты исследования крови пациентов, страдающих ИБС, проведенного А.А. Мельниченко и др., показали, что в результате модификации ЛНП происходят существенные изменения в липидной частице, в результате чего у ЛНП может измениться ряд параметров. У ЛНП увеличивается электроотрицательный заряд,

они приобретают более мелкий размер и более плотную структуру и в итоге становятся десИАлированными [30].

Ученые уделяют особое внимание пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) в интИме, указывающей на проявление АС. Пролиферации ГМК предшествует их миграция из медиа, где эти клетки выполняют сократительную функцию, придающую артериям эластичность. Миграция ГМК из медиа в интИму происходит под влиянием хемотактических фАкторов, экспрессируемых эндотелиальными клетками, макрофагами и фибробластами интИмы артерий, по-видимому, в ответ на появление в ней мЛНП, а пролиферация ГМК - под влиянием ростовых фАкторов. Мигрировавшие в интИму и подвергшиеся в ней пролиферации ГМК резко изменяют свои свойства и превращаются в "метаболически-активные клетки" или "синтезирующий тип ГМК". Они начинают усиленно синтезировать соединительнотканнЫе белки (эластин, коллаген). ГМК синтезирующего типа, обладающие АпоВ-Е-рецепторами и не содержащие скэвенджер-рецепторов, оказались способными при инкубации с ЛНП, обогащенными ХС, накапливать эфиры ХС [31].

Подытоживая, можно сделать следующие выводы относительно мЛНП: данный тип ЛП является цитотоксическим для эндотелиальных клеток и хемотоксичным для моноцитов; мЛНП могут воздействовать на клетки гладкой мышечной ткани человека, повышая степень синтеза коллагена; установлено, что данные ЛП индуцируют такие процессы как липополисахарид-индуцированная экспрессия ядерного фАктора-каппа В и апоптоз; мЛНП увеличивают экспрессию молекул клеточной адгезии сосудов и повышают риск возникновения тромбоза вследствие увеличения активности тканевого фАктора в клетках эндотелия; вызывают синтез и выброс противовоспалительных цитокинов в макрофагах и повышение уровня антител в крови [5].

Орехов А.Н., Собенин И.А., продемонстрировали, что есть несколько типов модификации ЛНП, основную нишу занимают мелкие/плотные ЛНП, электроотрицательные и десИАлированные ЛНП, что делает их высоко чувствительными к окислению и повышает их атерогенный потенциал [36].

Множественные модификации ЛНП происходят в плазме человеческой крови и представляют собой каскад последовательных изменений в липопротеиновой частице: десиалирование, потеря липидов, уменьшение размера частиц, увеличение поверхностного электроотрицательного заряда. Многие авторы склонны считать, что именно десиалирование является ключевым и первичным звеном атерогенеза [5].

1.3. Виды модифицированных ЛНП

1.3.1. Десиалированные ЛНП

В исследованиях обнаружено, что в десиалированных ЛНП увеличено содержание внутриклеточного ХС, ТГ, а также выявлена взаимосвязь между содержанием в ЛНП сиаловой кислоты и атерогенностью ЛНП. Такие ЛНП стали называться десиалированными, и этот процесс является первичной атерогенной модификацией частиц ЛНП [32]. Сиаловая кислота является конечным моносахаридом, входящим в состав аспарагин-связанных биантенных углеводных цепей апобелка ЛНП [33].

После удаления сиаловой кислоты конечным сахаром становится галактоза. Этот факт был использован для выделения десиалированных ЛНП из суммарных ЛНП с помощью агглютинина *Ricinus communis* (RCA120), обладающего высоким сродством к терминальной галактозе. Этот подход позволил выделить подфракции как сиалированных, так и десиалированных ЛНП из образца суммарных ЛНП крови больных [33].

В ряде других исследований продемонстрировано, что в ЛНП у пациентов с АС коронарных артерий было меньше сиаловой кислоты, чем в ЛНП здоровых лиц. Был сделан вывод, что такая картина у пациентов с АС может сформироваться в результате двух факторов: десиалирования углеводной цепи или неполном сиалировании углеводной цепи при патологических условиях. В тоже время было установлено, что пониженный уровень содержания сиаловой кислоты наблюдался не только у больных АС, но также и у больных СД2. Десиалирование (или любой другой процесс, приводящий к образованию ЛНП с пониженным содержанием

сиаловой кислоты) является в большинстве случаев доминирующим путем модификации ЛНП при СД, но при этом механизмы десиалирования пока полностью не раскрыты [33].

По данным различных исследований десиалирование считается атерогенной трансформацией ЛНП *in vivo*, которая осуществляется в крови ферментом транс-сиалидазой. Транс-сиалидаза играет весомую роль в атерогенезе как фактор атерогенной модификации ЛНП. Выявлено, что транс-сиалидаза изменяет взаимодействие ЛНП с артериальными клетками. После чего десиалированные ЛНП способствуют внутриклеточному накоплению липидов, которое влечет за собой стимуляцию пролиферативной активности и биосинтез внеклеточного матрикса. Таким образом, вызванное транс-сиалидазой десиалирование ЛНП приводит ко всем известным клеточным проявлениям АС [34].

Десиалированные ЛНП в значительной степени отличаются от нативных ЛНП по углеводному и липидному составу. Частицы десиалированных ЛНП являются более электроотрицательными, они имеют меньший размер и более плотную структуру, а степень их окисления была достаточно высока как *in vitro*, так и *in vivo* [35]. Считается, что главным проявлением АС на клеточном уровне является повышение пролиферативной активности и синтеза компонентов внеклеточного матрикса субэндотелиальными клетками, что сопутствует клеточному липоидозу, вызванному ЛНП. Как результат, все известные признаки АС на клеточном уровне могут стимулироваться десиалированными ЛНП [36]. Неожиданные данные, полученные при исследовании модификации ЛНП с использованием меченых предшественников показали, что десиалированные ЛНП могут быть стареющими ЛНП, и в этом случае десиалирование может происходить в результате длительного циркулирования или поглощения ЛНП тканями [5].

Как итог, Бородачев Е.Н., Собенин И.А. с соавт., на основании своих исследований, пришли к выводу, что в крови пациентов с СД присутствуют фракции мЛНП, имеющие некоторые отличные физико-химические свойства. Такие мЛНП являются неферментативно гликозифицированными и десиалированными, плотными и малыми по размеру, электроотрицательными, атерогенными, поскольку

способны вызывать внутриклеточное накопление ХС, что позволяет приписать им значительную роль в прогрессировании АС при СД, и что требует их дальнейшего глубокого изучения у пациентов с СД и его осложнениями [5].

1.3.2. Окисленные ЛНП

В результате многочисленных исследований установлено, что одной из основных причин образования окисленных ЛНП (оЛНП) является окислительный стресс – состояние, характеризующееся нарушением равновесия между активностью антиоксидантной системы и продукцией активных форм кислорода с доминированием последних [37]. В исследованиях *in vitro* выявлено, что при воздействии на ЛНП свободных радикалов, последние претерпевают окислительную модификацию, что приводит к значительным изменениям в молекуле ЛНП [38].

Согласно В.З. Ланкину окислительная модификация ЛНП, включающая окисление их липидных компонентов, также играет ключевую роль в патогенезе АС. При изучении данного факта, ученым удалось установить взаимосвязь между окислено-модифицированными ЛНП и развитием сердечно-сосудистой патологии [39].

Окисленные ЛНП обнаруживаются при СД и выраженном АС. Также предполагают, что ХБП способствует усилению окислительного стресса, приводящего к окислению ЛНП [40; 42].

Было показано, что окисленные ЛНП обладают свойством аутоантигенов и стимулируют выработку антител (АТ) к оЛНП. В работах М. Х. Шогеновой с соавт., отмечается взаимосвязь между титром антител к оЛНП и количеством гемодинамически значимых стенозов периферических артерий [41].

Однако следует отметить, что, вопреки распространенному мнению, окисленная форма ЛНП не является основной модификацией липидов, так как окисление ЛНП происходит на последних стадиях модификации [39].

1.3.3. Электроотрицательные ЛНП

В исследованиях установлено, что повышенный уровень электроотрицательных ЛНП (ЛНП (-)) в плазме ассоциируется с риском сердечно-сосудистых заболеваний поскольку ЛНП (-) обладают тенденцией к агрегации [43]. Свёрнутая неправильно белковая часть частиц ЛНП (-) приводит к снижению аффинности рецептора ЛНП и увеличению времени циркуляции ЛНП (-) [44]. В исследованиях продемонстрировано, что ЛНП (-) вызывают атерогенные проявления в клетках [45; 46].

1.3.4. Гликозилированные ЛНП

Показано, что при СД не происходит выборочного гликирования отдельных белков, так как все белки гликируются практически одинаково. В зависимости от структуры белка, степень его гликирования будет различной. Имеются данные о наличии в крови больных СД гликозированных ЛНП, при этом отмечается, что неферментативное гликирование затрагивает все классы апобелков, включая АпоВ [47].

Также известно, что СД значительно усугубляет развитие АС и существенно ускоряет его течение. Этот факт может стать причиной развития серьезной сердечно-сосудистой патологии у пациентов с СД, где важную роль играют гликозированные ЛНП. Такая модификация атерогенных ЛНП глюкозой может лежать в основе механизма ускорения атерогенеза при СД [48].

Как защитная реакция на появление и длительную циркуляцию в крови гликозированных ЛНП, в организме развивается аутоиммунный ответ с образованием к ним антител. Формирование аутоиммунных комплексов липопротеид антитело, с одной стороны, приводит к быстрому удалению гликозированных ЛНП из крови и снижению их концентрации в плазме, с другой, может повреждать сосудистую стенку, что является атерогенным фактором [48; 49].

В настоящее время уже достоверным является тот факт, что атерогенные ЛНП являются причиной формирования аутоантител к ЛНП и соединений типа ЛНП-содержащих циркулирующих иммунных комплексов. Также отмечается, что

уровень таких ЛНП у здоровых пациентов существенно ниже, чем у пациентов с диагнозом АС [50].

1.3.5. Анти- ЛНП – антитела и циркулирующие иммунные комплексы ЛНП

В течение последних десятилетий происходит активное развитие аутоиммунной гипотезы АС, и уделяется внимание значимости роли АТ против мЛНП и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК-ЛНП) [50]. В исследованиях была выдвинута гипотеза о том, что ЦИК-ЛНП, обнаруженные в крови пациентов, способствуют прогрессированию атеросклеротического повреждения в сосудах [51]. ЦИК-ЛНП, обладающие атерогенными свойствами, определены как потенциальный маркер АС [52; 53].

В крови у пациентов с СД также были обнаружены аутоантитела (АТ) к гликированным ЛНП [54; 55].

Аутоантитела к мЛНП обнаружены у пациентов с подтвержденным АС коронарных артерий по результатам ангиографии [56].

Показано, что ЦИК-ЛНП очень схожи с десалированными ЛНП. Они так же содержат в себе меньшее количество сиаловой кислоты, имеют большую плотность, малый размер, обладают электроотрицательностью и способны стимулировать внутриклеточное отложение липидов по сравнению с нативными ЛНП [51].

Orekhov A.N., Melnichenko A.A. и др. продемонстрировали в исследовании, что ЦИК-ЛНП и аутоантитела к ЛНП способствовали отложению липидов в изучаемой культуре клеток, а способность оказывать атерогенный потенциал зависит от уровня ЛНП связанных комплексов [57].

Повышение ЦИК-ЛНП может служить маркером наличия АС коронарных артерий или быть фактором риска, в связи с чем требуется их дальнейшее изучение [50].

1.4. Сосудистая кальцификация и факторы риска развития кальцификации

Становится очевидным, что наличием только традиционных факторов риска (артериальная гипертензия, возраст, курение, дислипидемия) невозможно объяснить столь высокую сердечно-сосудистую летальность при ХБП [58].

Результаты проведенных исследований показывают, что смертность пациентов с ХБП чаще всего возникает в результате ССЗ [59; 60]. Многочисленные работы в области изучения сердечных и почечных заболеваний показали, что даже легкая дисфункция почек повышает вероятность риска развития ИБС, острого инфаркта миокарда (ОИМ) и других сердечно-сосудистых осложнений. Это оказывает большое влияние на качество жизни таких пациентов и, в большинстве случаев, сокращает ее срок [61; 66; 67].

К сожалению, на сегодняшний день, даже с учетом большого количества успешно проведенных исследований, вопрос развития серьезных ССЗ у пациентов с ХБП, остается открытым.

Результат ряда исследований последних лет позволяет предположить, что ведущую роль в развитии высокого риска ССО у пациентов с патологией почек играют МКН-ХБП, определяющие ускоренное наступление кардиоваскулярных заболеваний посредством кальцификации сердца, сосудов и мягких тканей [62; 63]. МКН-ХБП - синдром системной патологии, включающий лабораторные отклонения в минерально-костном метаболизме, костные аномалии, эктопическую кальцификацию (в том числе и сосудистую кальцификацию), сопутствующие ХБП [64].

Сосудистая кальцификация (СК) - артериосклероз, развивающийся у «диализных» больных, более остро проявляется на финальной стадии развития ХПБ. Развитие СК (кальцификация меди (Monckeberg's sclerosis)), которую относят к нетрадиционным факторам риска, также будет рассмотрена в представленной работе [65].

Согласно исследованиям, именно развитие СК считают одной из основных причин, в результате которой увеличивается частота ССЗ [66].

Ранее было установлено, что СК может приводить к серьезным последствиям, оказывающим влияние на общее состояние сердечно-сосудистой системы человека. К таким последствиям относятся: снижение эластичности артерий, развитие гипертрофии левого желудочка, прогрессирование сердечной недостаточности и снижение перфузии коронарных артерий. Любая из указанных патологий может являться причиной смерти пациентов с ХБП [67].

Согласно исследованиям, кальциноз коронарных артерий был выявлен у пациентов на ПГД, и это являлось фоном для развития сердечно-сосудистых заболеваний [68; 69].

В исследовании Antonio Bellasi и др. было отмечено, что у пациентов на ПГД выявляли клапанную кальцификацию по данным эхокардиографического исследования (ЭХО-КГ) или коронарную кальцификацию по данным компьютерной томографии (КТ), которая приводила к более высокому риску развития сердечно-сосудистой патологии [69].

В исследовании Волкова М.М. кальциноз брюшной аорты (КБА), определяемый при помощи рентгенограммы, был обнаружен у 58,5% обследованных и встречался у пациентов с длительным стажем ПГД и нарушением фосфорно-кальциевого обмена [70; 71].

Многочисленными исследованиями установлено, что кальциноз коронарных артерий был непосредственно связан с такими факторами риска как пожилой возраст, мужской пол, СД2, большая длительность ПГД и более высокая концентрация кальция и фосфора в сыворотке крови [72; 73].

В настоящее время одним из факторов, приводящих к развитию кардиоваскулярной патологии и смертности среди пациентов с ХПБ, является гиперфосфатемия [73].

В некоторых наблюдениях внимание уделяется наличию зависимости между повышением фосфора и риском развития целого комплекса сердечно-сосудистых патологий, таких как стенокардия, сердечная недостаточность (СН), инсульт,

заболевания периферических артерий и др. [74] Также было установлено, что у пациентов с ХБП повышение фосфора в сыворотке может приводить к риску развития кальцификации не только коронарных артерий, но и аортального и митрального клапанов [75; 76].

Милованова Л.Ю. и др. утверждают, что у пациентов с ХБП гиперфосфатемия, имеет неблагоприятное прогностическое значение для развития кардиоваскулярной патологии [77].

Данные выводы нашли подтверждение в результате проведения другого крупного исследования, где изучалась роль гиперфосфатемии, и было установлено, что повышенный фосфор в крови пациентов с ХБП способствует значительно более высокому риску летального исхода [78].

В исследованиях также было продемонстрировано, что СД2 является мощным фактором риска для развития СК [79; 80].

Таким образом, механизмы развития СК при ХБП имеют многофакторный характер, и исследования, направленные на уточнение данных механизмов, не теряют своей актуальности.

1.4.1. Патогенез сосудистой кальцификации

В результате изучения патогенеза СК было выявлено, что данный процесс имеет схожие характеристики с процессами минерализации костной ткани, с непосредственным участием костных белков [81].

Гиперфосфатемия при ХБП - независимый фактор прогрессирования СК, который реализуется за счет остеогенных механизмов и изменяет фенотип сосудистых гладко - мышечных клеток (ГМК). За счет минерализации сосудистых ГМК посредством потока фосфора через натрий-зависимые транспортеры развивается апоптоз и гибель клеток в сосудистой стенке, что приводит к появлению обломков клеточных мембран и апоптозных телец, которые могут стать первичными очагами отложений апатитов, что в результате ухудшает податливость артерий и усиливает их жесткость. Так, на участках наибольшего распространения СК было выявлено присутствие в значимых количествах белков, составляющих

костную ткань, а именно: остеокальцина, остеопонтинина, морфогенетического белка кости-2 и др. [82].

Другие потенциальные механизмы патогенеза СК связывают с FGF-23, который играет важную роль в системной регуляции гомеостаза фосфатов при ХБП. В связи с открытием нового фосфатурического гормона - фактора роста фибробластов 23 (FGF-23 – fibroblast growth factor 23) в современной науке произошла переоценка взглядов на регуляцию фосфорно-кальциевого обмена в организме [83].

Также гиперфосфатемия признана одним из важных стимулирующих факторов, который увеличивает секрецию FGF-23 остеоцитами. FGF-23 снижает реабсорбцию сывороточного фосфата в проксимальных канальцах почек, стимулирует фосфатурию и восстанавливает нормофосфатемию путем блокады 1 – альфагидроксилазы, снижая уровень кальцитриола и увеличивая секрецию ПТГ [84].

При ХБП нарушаются все элементы фосфорно-кальциевого обмена: снижается почечная фильтрация фосфатов, повышается его сывороточная концентрация, что стимулирует секрецию остеоцитами FGF-23 [77]. Рост FGF-23 является отображением компенсаторной реакции, которая направлена на стабилизацию фосфатов в крови по мере снижения количества функционирующих нефронов.

Регуляция фосфорно-кальциевого обмена FGF-23 идет по двум путям: прямому, за счет увеличения почечного выведения фосфора, и косвенному, через ингибирование почечной 1 α -гидроксилазы, сокращая циркуляцию 1,25(OH) $_2$ D $_3$, уменьшая тем самым всасывание фосфатов и кальция в желудочно-кишечном тракте [85]. Таким образом, происходит стабилизация нормофосфатемии на начальных стадиях ХБП. В данной ситуации FGF-23 осуществляет функцию защитного фактора и является пусковым механизмом адаптивных изменений [86]. При дальнейшем снижении СКФ механизм компенсации оказывается недостаточно действенным, что приводит к развитию стойкой гиперфосфатемии, стимулирующей секрецию FGF-23 и ПТГ. К моменту наступления конечной стадии

ХБП, требующей применения ПГД, концентрация FGF-23 может в 100-1000 раз превышать норму [87]. Утверждается, что повышенная концентрация FGF-23 у пациентов с ХБП приводит к развитию СК и увеличивает смертность среди пациентов ХБП С5 (гемодиализ) [86; 88].

В ходе других многочисленных исследований было установлено, что увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний имеет некую корреляцию с повышением FGF-23 у обследованных пациентов [89; 90]. В частности, ученые обнаружили связь между развитием ГЛЖ и высоким FGF-23 у пациентов с ХБП. При этом наблюдалось развитие таких заболеваний, как застойная сердечная недостаточность и аритмия, являющихся риском неблагоприятного клинического исхода [89].

S. Rausch и др. изучали влияние FGF-23 на развитие кальцификации аорты и периферических артерий у пациентов на ПГД, страдающих СД. Исследование показало, что повышенный FGF-23 у пациентов с СД2 значимо коррелировал с сосудистой кальцификацией по сравнению с пациентами без СД [91]. Также в прочих исследованиях повышенные уровни FGF-23 были связаны с повышенным риском развития сердечной недостаточности, сердечно-сосудистых заболеваний и смерти [92; 93].

M. Gutierrez и др. изучали смертность, связанную с повышенным уровнем фосфора и FGF-23 у пациентов, получающих лечение ПГД. Ученые пришли к выводу, что повышенный уровень FGF-23 коррелировал со смертностью пациентов. Исследования выдвигают на главную роль FGF-23 как будущий биомаркер ССЗ и смертности [94].

В российском исследовании Л.Ю. Миловановой, Ю.С. Милованова и соав. у 70 пациентов с ХБП I—V стадии изучался уровень FGF-23. Согласно результатам исследования, у обследованных пациентов по мере прогрессирования ХБП от I к V стадии, в сыворотке крови увеличивалась концентрация FGF-23. Наиболее высокий уровень FGF-23 был отмечен в группе пациентов, получающих лечение ПГД. У 49 пациентов, страдающих артериальной гипертензией, определяется взаимосвязь с повышением уровня FGF-23 [95].

Jean G. и соавт. в своем исследовании установили, что при повышенном FGF-23 риск общей смертности, а также смертности в результате развития сердечно-сосудистых заболеваний, повышается на 11-ом году с начала «диализной» терапии [96].

Многие исследователи отмечают корреляцию концентрации FGF-23 с выраженностью кальцификации периферических и/или коронарных артерий у пациентов, получающих ПГД [97; 98].

Ряд исследований показал, что кальцификация коронарных артерий, выявленная по данным КТ, связана с высокой летальностью у пациентов пожилого возраста, страдающих СД2 и получающих ПГД. Это позволило отнести их к группе высокого риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [99; 100; 101].

Также в исследованиях FGF-23 был независимо связан с более высокими уровнями маркеров воспаления у пациентов с ХБП и со значительно большей вероятностью тяжелого системного воспаления [115].

Развитие СК при СД является независимым предиктором развития ССЗ и смертности, но патогенез до конца не изучен. Недавние исследования свидетельствуют о том, что медиальная кальцификация при СД представляет собой активный клеточно-опосредованный процесс, аналогичный тому, который наблюдается у пациентов с ХБП, при котором сосудистые ГМК экспрессируют ряд белков костного матрикса, которые способствуют или же регулируют процесс кальцификации [79; 80; 102].

1.4.2. Влияние терапии на сосудистую кальцификацию

С учетом ключевых факторов патогенеза МКН-ХБП, коррекция дисбаланса фосфорно-кальциевого обмена требует соблюдения диеты по ограничению фосфатов, применения фосфатсвязывающих препаратов, метаболитов витамина D и их аналогов, а в некоторых ситуациях прием кальцимиметиков [103].

Стартовый выбор препаратов для коррекции МКН-ХБП основывается на показателях фосфорно-кальциевого обмена, безопасности препарата и варианте МКН-ХБП [104].

Основной целью лечения является достижение целевых значений кальция, фосфатов и ПТГ, но при этом следует не допускать развития СК. Гиперфосфатемия и СК можно усугубить приемом препаратов витамина Д и его метаболитов, которые широко используются с целью коррекции МКН-ХБП [104; 105].

С целью коррекции гиперфосфатемии применяют фосфат-связывающие препараты, содержащие и не содержащие кальций. Соли кальция являются более широко распространенными и доступными препаратами, которые обладают аналогичной эффективностью в лечении гиперфосфатемии, но могут повлиять на сывороточный уровень кальция и развитие СК и сердечно-сосудистых рисков. В связи с чем следует ограничивать применение препаратов кальция у пациентов со стойкой гиперкальциемией и СК [104].

Гиперкальциемия при приеме солей кальция и токсичность алюминий-содержащих препаратов явились основной причиной поиска других лекарственных средств. К лекарственным препаратам, которые также снижают сывороточные уровни фосфатов, относятся препараты севеламера гидрохлорид и севеламера карбонат, которые имеют широкий профиль безопасности и эффективности в отношении снижения уровня фосфора и не вызывают СК [106].

Кальцимитетики могут одновременно снижать ПТГ и показателя фосфорно-кальциевого взаимоотношения, а также снижать уровни FGF-23. В клинических исследованиях назначение цинакальцета пациентам с ХБП С5 (гемодиализ) сопровождалось снижением ПТГ, FGF-23 и снижением сывороточного фосфата. Более того, при применении кальцимитетиков наблюдалась устойчивая тенденция к уменьшению прогрессирования СК во всех анатомических участках [107].

Актуальные клинические рекомендации по коррекции МКН-ХБП демонстрируют нам большое количество нерешенных вопросов, затрагивающих терапевтические подходы, предупреждающие развитие СК. В настоящее время нет достаточного количества клинических исследований, которые оценили бы эффект влияния различных препаратов для коррекции МКН-ХБП на развитие СК.

Главный шаг в лечении пациентов с ХБП – это поиск препаратов, которые способны замедлить прогрессирование СК или даже смогут привести к регрессу кальцификации. В связи с этим, увеличивается значимость коррекции углеводного, холестерина и фосфорно-кальциевого обменов у данной группы пациентов.

Профилактика и лечение МКН у пациентов на ПГД является актуальной и до конца не разрешенной проблемой, а основной проблемой поиска терапии является прогрессирование СК и сердечно-сосудистой патологии.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 105 пациентов, наблюдавшихся в отделении гемодиализа ГКБ имени С.И. Спасокукоцкого с 2014 – 2016 год.

Все пациенты получали лечение программным гемодиализом и были разделены на две группы, основным критерием для формирования групп больных послужило наличие СД2: **группа 1** (n = 52) (35 мужчин, 17 женщин) включает пациентов ХБП С5; **группа 2** (n=53) (25 мужчин, 28 женщин) включает пациентов СД2 и ХБП С5.

Средний возраст пациентов в обеих группах достоверно не отличался (при $p=0.059$): группа 1- 64 года, группа 2-67 лет.

2.1. Дизайн исследования:

Распределение пациентов по группам происходило согласно критериям включения в группы. Нами проведено проспективное клиническое исследование у пациентов с ХБП С5, получающих лечение ПГД на протяжении 5 лет с СД2 и без СД2.



4. Пол: мужчины и женщины;

Критерии невключения:

1. Сахарный диабет 1 типа;
2. Психические заболевания;
3. Тяжелые инфекционные заболевания;
4. Острый ИМ, в течение 12 недель до момента включения; ОНМК в течение 12 недель до момента включения;
5. Системные аутоиммунные заболевания;
6. Злокачественные новообразования, лейкоз;
7. Беременность;
8. Кровотечения из желудочно-кишечного тракта в течение последнего месяца;
9. Паратиреоидэктомия.
10. Адинамическая костная болезнь

2.2. Обще клиническое обследование

Общее клиническое исследование включало в себя сбор жалоб и анамнеза (сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия).

2.3. Лабораторные исследования

Всем больным осуществлялся забор венозной крови из кубитальной вены. Образцы крови подвергались двойному центрифугированию и заморозке при – 80°С. Все основные лабораторные исследования были проведены на базе клинической лаборатории ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого.

Рутинное лабораторное обследование включало определение клинического анализа крови, которое проводилось на гематологическом автоматическом анализаторе «Sysmex ХЕ-2100» Япония. Биохимические показатели (креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, кальций общий, фосфор неорганический, ХС) определяли на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Multi+ фирмы CORMAY, Польша, с использованием стандартными наборами фирмы. О нарушении фосфорно-кальциевого обмена судили по уровню паратиреоидного гормона (ПТГ),

определяемого методом иммунохимического анализа (допустимый уровень при ХБП С5 (гемодиализ) 130–300 пг/мл (14,4–33 пмоль/л) [Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек, 2011] на анализаторе IMMULITE 2000XPi Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США.

Помимо общеклинического обследования больных, принятого в диализных центрах, для решения поставленных задач проводили специальные исследования. Для определения уровня десиалированного ЛНП в плазме крови использовали твердофазный лектин-иммуоферментный метод, основанный на связывании модифицированных липопротеидов с RCA120 (*Ricinus communis agglutinin*), иммобилизованного в лунках планшета (Nunc, Roskilde, Denmark), с последующим их выявлением и количественной оценкой с помощью пероксидазы-меченых анти-АпоВ поликлональных АТ. В лунки вносили по 100 мкл раствора RCA120 в изотоническом фосфатном буфере (ИФБ) в концентрации 30 мкг/мл и инкубировали в течение 2 ч при 37°C. Затем лунки промывали четыре раза в ИФБ, содержащем 2 г/л бычьего сывороточного альбумина (ИФБ/БСА), вносили по 100 мкл меченных пероксидазой поликлональных АТ (1 мкг/мл) и инкубировали 1 ч при комнатной температуре. Затем лунки снова промывали раствором ИФБ/БСА и вносили сыворотку крови (разведение 1:6000) для определения десиалированного ЛНП, а для общего - в разведении 1: 10000 в ИФБ и инкубировали в течение 2 ч при 20°C. Последующее проявление проводили добавлением цитратного буфера, рН 4,5, содержащего ортофенилендиамин и перекись водорода, инкубировали 30 мин при 20°C. Реакцию останавливали добавлением серной кислоты. Оптическую плотность измеряли при длине волны 492 нм на многоканальном спектрофотометре (MultiscanBichromatic; Labsystems, Helsinki, Finland).

В качестве стандартов для титрования при ИФА использовали: для общего АпоВ, полученные из донорской крови методом ультрацентрифугирования; для десиалированного ЛНП - десиалированные ЛНП, выделенные из ЛНП больных ИБС (полученных тем же методом ультрацентрифугирования) методом аффинной хроматографии на RCA120-сефарозе. Для выделения ЦИК-ЛНП к 200 мкл

сыворотки пациента добавляли 5% раствор полиэтиленгликоля с молекулярной массой 6000 (E. Merck, Германия) в ИФБ (рН7,2) и инкубировали в течение 18 ч при комнатной температуре. Опсонизированные иммунные комплексы, содержащие ЛНП-ЦИК, осаждали центрифугированием, преципитат промывали 3 раза изотоническим ИФБ, содержащим 2,5 % ПЭГ-6000, рН 7,2 и определяли в преципитате абсолютное содержание общего холестерина ферментативным методом с использованием наборов «Холестерин-1-Ольвекс» (Ольвекс Диагностикум, Россия). Исследование маркеров проводилось в лаборатории медицинской генетики на базе национального медицинского исследовательского центра кардиологии имени Академика Е.И. Чазова, руководитель лаборатории профессор, доктор медицинских наук И.А. Собенин.

У всех больных изучен уровень в сыворотке крови FGF-23 с использованием мультиматриксного иммуноферментного набора для количественного определения FGF-23 (взрослые (> или = 18 лет): < или = 59 пг/мл) (С- концевой фрагмент) человека в сыворотке, ЭДТА плазме, гепаринизированной плазме и цитратной плазме [Clin Biochem, 2019].

Исследование проводили по стандартному протоколу специалистами диагностической лаборатории «Вералаб» на автоматическом иммуноферментном анализаторе Лазурит компании Dynex Technologies, Inc. (США). Для исследования у больных проводили забор крови в вакуумные пробирки, кровь центрифугировали и полученную сыворотку замораживали и хранили при температуре -28°C .

2.4. Инструментальные методы исследования

Все инструментальные методы исследования проводились на базе ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого.

Для количественной оценки степени развития АС использовали ультразвуковое сканирование общих сонных артерий с последующим определением толщины интимо-медиального комплекса (ТИМ) на ультразвуковом сканере (УЗИ-сканере) «APLIOMX» 2013 (Toshiba, Япония). Во многих

исследованиях показано, что ТИМ является важнейшим независимым фактором риска, определяющим сердечно-сосудистые события [108].

Протокол обследования включал сканирование левой и правой сонных артерий, и области каротидного синуса с фокусировкой на задней стенке артерии в трех фиксированных проекциях – переднебоковой, боковой и заднебоковой. Все измерения проводили последовательно в течение одной сессии. Измерения проводили на дистальном участке общей сонной артерии длиной 10 мм, противоположащем началу каротидного синуса. ТИМ задней стенки общей сонной артерии определяли, как расстояние от ведущего края первой эхогенной зоны до ведущего края второй эхогенной зоны.

Среднее значение трех измерений (в переднебоковой, боковой и заднебоковой проекциях) рассматривали как интегральный показатель (ТИМ), также определяли степень выраженности атеросклеротического процесса, оценка структуры и поверхности атеросклеротической бляшки (АСБ) сонных артерий.

Нормальной считали толщину, предложенной экспертами Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов, ТИМ $< 0,9$ мм, увеличение диагностировали при значениях ТИМ $\geq 0,9$ мм и $< 1,3$ мм, а критерием диагностики бляшки обозначена ТИМ $\geq 1,3$ мм. АСБ считали структуру, выступающую в просвет артерии на 0,5 мм или 50% по сравнению с величиной толщины интимы–медии прилегающих участков стенки сосуда [109].

Для количественной оценки степени кальцификации использовались стандартные рентгенологические исследования. Рентгенография проводилась в рентгенологическом отделении отдела лучевой диагностики клиники С.И. Спасокукоцкого врачом-радиологом на аппарате Toshiba Raffine 2012. Мы выполняли рентгенографию поясничного отдела позвоночника в передне-боковой проекции для оценки кальциноза брюшного отдела аорты (КБА) (обзорный снимок брюшной полости и малого таза). Кальцификацию аорты оценивали с использованием шкалы Каурпила [KDIGO, 2009;].

По шкале степень кальциноза передней и задней стенок БА оценивают в баллах (от 0 до 3) для каждого из 4-х сегментов аорты, которые соответствуют

поясничным позвонкам, а затем баллы суммируются. Используют 3-балльную полуколичественную шкалу:

0 баллов — отсутствие депозитов кальция на уровне L1—L4 позвонков,

1 балл — единичные кальцификаты, занимающие не более 1/3 длины участка аорты,

2 балла — кальцификация 1/3—2/3 длины участка аорты,

3 балла — кальцификация более 2/3 длины участка аорты.

По мнению экспертов KDIGO, выявление кальцификации сосудов должно стать важнейшим фактором отнесения пациента в группу риска ССО и определения дальнейшей тактики ведения больного. Для этого были использованы рентгенограммы тазовой области, каждая из которых была разделена двумя линиями на 4 секции. На фотографии таза горизонтальная линия проходит вдоль верхних краев обеих головок костей таза, вертикальная - в середине позвоночного столба [KDIGO, 2017].

Таб. 1 Оценка кальцификации брюшной аорты по методу Kaupila L.I. и соавт., 1997

Уровень	Поражение сегмента	Балл за сегмент		Общий балл
	(0-1)	Задняя стенка (0-3)	Передняя стенка (0—3)	(0-6)
L1	1	1	0	1
L2	1	2	1	3
L3	1	3	2	5
L4	1	3	3	6
Всего	4	9	6	15
Максимум	4	12	12	24

2.5. Статистический анализ

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM

SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса.

Построение прогностической модели риска определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Выбор метода обусловлен тем, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные характеризуют как категориальные, так и количественные признаки. Прогностическая модель имеет следующее математическое выражение:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$z = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + \dots + a_n x_n$$

где P – вероятность возникновения изучаемого исхода, $x_1 \dots x_n$ – значения факторов риска, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале, $a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии.

Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости.

2.6. Этическая экспертиза

Исследование прошло экспертную оценку и было одобрено локальным Комитетом по этике ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (протокол от 15.07.2015 № 07-15).

Глава 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика пациентов

Все пациенты получали лечение программным гемодиализом и были разделены на две группы, основным критерием для формирования групп больных послужило наличие СД2: **группа 1** (n = 52) (35 мужчин, 17 женщин) включает пациентов ХБП С5; **группа 2** (n=53) (25 мужчин, 28 женщин) включает пациентов СД2 и ХБП С5.

Средний возраст пациентов в обеих группах достоверно не отличался (при $p=0.059$): группа 1- 64 года, группа 2-67 лет.

Клиническая характеристика больных представлена в таб. 2, характеристика проводимой терапии в таб. 3, лабораторные данные в таб. 4.

Таблица 2. Общая клиническая характеристика пациентов

Общая характеристика пациентов		Группа 1 n = 52		Группа 2 n = 53		p
Пол	Мужской	35 (67,3)		25 (47,2)		
	Женский	17 (32,7)		28 (52,8)		
		Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	0,059
Возраст, годы		64	53 – 73	67	59 – 74	
СД, длительность, годы		0	0-0	9	6 – 10	
Длительность, ПГД, годы		5	3 – 8	5	3 – 7	0,392
АД, систолическое мм рт. ст.		134	130 – 140	137	130 – 145	0,123
АД, диастолическое мм рт. ст.		86	78 – 90	88	80 – 90	0,220
ИБС, n (%)		19 (36,5)	-	42 (79,2)	-	< 0,001*
Длительность ИБС, годы		2	0-4	3	0-5	0,110*
ФВ, %		64	56 – 68	47	44 – 56	< 0,001*
Гипертоническая болезнь, годы		6	3 – 10	8	6 – 12	0,007
Гипертоническая болезнь, n (%)		41 (78,8)	-	51 (96,2)	-	0,008
Число смертельных исходов		1 (2,0)	-	14 (26,4)	-	< 0,001*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Нозологические формы поражения почек были представлены: сочетанной патологией – 65%, СД2- 29%, гипертоническим нефроангиосклерозом- 41,9%, хроническим гломерулонефритом- 12,9%, поликистозной болезнью печени и почек 6,4%, хроническим пиелонефритом 6,4%, ANCA- васкулитом – 3,2%.

3.2. Характеристика медикаментозной терапии

Длительность ПГД у пациентов в обеих группах достоверно не отличалась и составляла в среднем около 5 лет. Всем пациентам проводился ПГД 3 раза в неделю по 4 часа. Производилась регистрация веса больного до и после гемодиализа. Эффективность гемодиализа оценивалась с помощью КТ/V. Адекватность гемодиализных процедур оценивалась по индексу КТ/V, где К фактический клиренс диализатора по мочеvine (мл/мин), Т- время диализа (мин), V- объем распределения мочевины (мл) [KDIGO, 2009].

Диагноз СД2 был установлен в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1999–2013) и по данным медицинской документации, т.е. пациенты поступали в диализный центр уже с установленным диагнозом [И.И. Дедов, М.В. Шестакова, 2015]. Длительность СД2 составлял около 9 лет. Все пациенты в зависимости от целевых значений уровня гликемии (выбор индивидуальных целей лечения зависел от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни и риска развития тяжелой гипогликемии) получали инсулинотерапию (n = 36 пациентов), ингибиторы ДПП-4 (n = 11 пациентов), либо была рекомендована диета по ограничению легкоусвояемых углеводов (n = 6 пациентов), данные представлены в таблице 3. Для большинства пациентов нашего исследования целевыми значениями уровня гликемии натощак был менее 8,5 ммоль/л, глюкоза плазмы через 2 часа после еды менее 12 ммоль/л, учитывая риски тяжелых гипогликемических состояний и наличие сердечно-сосудистых заболеваний.

Учитывая, что пациентам не проводили контроль гликированного гемоглобина (HbA1c) (в связи с тем, что достоверность HbA1c как показателя компенсации углеводного обмена, часто снижена из-за уменьшения периода полужизни эритроцитов (ХПБ С5 (гемодиализ) часто сопровождается анемией),

компенсация оценивалась по уровню гликемии в динамике по дневникам самоконтроля, контроль уровня гликемии проводился вне диализа.

Анализ полученных результатов суточных колебаний глюкозы у пациентов с СД2 показал, что жесткого контроля за уровнем гликемии, больными не осуществлялось.

Средний уровень гликемии натощак на фоне проводимой инсулинотерапии не превышал 10 ± 2 ммоль/л, и через 2 часа после еды - 14 ± 2 ммоль/л.

Средний уровень гликемии натощак на фоне приема таблетированных препаратов составил 8 ± 1 ммоль/л, через 2 часа после еды 11 ± 2 ммоль/л.

Средней уровень гликемии натощак на фоне диетотерапии 7 ± 1 ммоль/л, через 2 часа после еды 13 ± 3 ммоль/л.

Средний уровень гликемии пациентов без СД2 типа составил по данным биохимического анализа крови 5 ± 1 ммоль/л, через 2 часа после еды 6 ± 1 ммоль/л.

Все пациенты со стойким повышением АД получали антигипертензивную терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента либо ингибиторами блокаторов рецепторов ангиотензина II, кроме тех пациентов у которых были проявления аллергической реакции и стенозом почечных артерий в соответствии с рекомендациями [Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии, 2008].

Показатели цифр артериального давления (систолического и диастолического) в обеих группах достоверно не отличались. Диагноз ИБС, АГ был поставлен согласно рекомендациям Всероссийского Научного Общества Кардиологов [Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией, 2010].

Большая часть пациентов получала гиполипидемическую терапию. Длительность проводимой терапии не отличалась и в среднем составила около 2 лет во всех группах, таблица 3. Однако, как было сказано выше, в биохимическом анализе крови у большинства пациентов сохранялись признаки дислипидемии. Это можно объяснить некорректным приемом препаратов или недостаточностью дозы,

что подтверждает необходимость более тщательного контроля показателей липидного обмена у подобных пациентов.

Таблица 3. Характеристика проводимой медикаментозной терапии

Общая характеристика пациентов		Группа 1 n = 52		Группа 2 n = 53		р
Пол	Мужской	35 (67,3)		25 (47,2)		0,037
	Женский	17 (32,7)		28 (52,8)		
		Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	0,059
Антигипертензивная терапия, n (%)		33 (63,5)	-	33 (63,5)	-	0,490
Гиполипидемическая терапия, n (%)		9 (17,3)	-	30 (56,6)	-	< 0,001*
Инсулинотерапия, n (%)				36 (67,9)		
ПССП, n (%)		-	-	11 (20,8)	-	-
Диетотерапия, n (%)				6 (11,3)		
Диета по ограничению фосфора, n (%)		39 (75,0)		41 (77,4)		0,777
Севеламер, n (%)		14 (26,9)		19 (35,8)		0,325
Альфакальцидол, n (%)		39 (75,0)	-	40 (75,5)	-	0,955
Цинакальцет, n (%)		12 (23,1)		10 (18,9)		0,596

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

В обеих группах проводилось лечение с целью коррекции фосфорно-кальциевого обмена: кальциевые фосфатбиндеры, альфакальцидол, цинакальцет, севеламер, строгой диеты соблюдено не было по данным дневника питания, коррекция терапии по показателям фосфорно-кальциевого обмена: ПТГ, кальций общий, фосфор неорганический, дозы препаратов подбирали индивидуально, таблица 3.

3.3. Результаты лабораторных исследований

Сравнительная оценка лабораторных показателей, не связанная со специфическими методами исследования, не выявила значимых отличий в исследуемых группах на протяжении всего периода наблюдения, представлена в таблице 4.

У всех пациентов отделения гемодиализа зафиксировано снижение гемоглобина, достоверного отличия в обеих группах не отмечалось.

Таблица 4. Сравнительная оценка лабораторных показателей в исследуемых группах

Общая лабораторная характеристика пациентов		Группа 1 n = 52		Группа 2 n = 53		p
Пол	Мужской	35 (67,3)		25 (47,2)		
	Женский	17 (32,7)		28 (52,8)		0,037
		Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	0,059
Гемоглобин, г/дл.		112	98 – 119	109	98 – 119	0,710
Креатинин, мкмоль/л		789	543 – 1032	879	597 – 985	0,888
Мочевина, ммоль/л		64	45 – 91	61	43 – 100	0,815
ОХС, ммоль/л		4,5	41 – 49	6,2	56 – 67	< 0,001*
АЛТ, Ед/л		17	12 – 24	16	11 – 21	0,176
АСТ, Ед/л		15	10 – 22	15	11 – 22	0,855

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Сывороточные концентрации аланинаминотрансфераз (АЛТ) и аспартатаминотрансфераз (АЛТ) на момент исследования оставались в пределах нормальных значений в обеих группах (таб. 4).

Уровень креатинина и мочевины превышал референсные значения, учитывая, что все пациенты имели ХБП С5 (гемодиализ).

Достоверные межгрупповые различия выявлены по уровню общего ОХС крови: в группе 1 – 4,5 ммоль/л, в среднем был выше во 2 группе пациентов и составил 6,2 ммоль/л ($p < 0,001$).

Как видно из представленной таб. 5, результат по фосфорно-кальциевому обмену, уровень ПТГ составил: в группе 1 ПТГ - 378 пг/мл, в группе 2 составил 441 пг/мл при уровне достоверности $p < 0,05$. Уровень кальция общего достоверно не отличался.

Средние значения фосфатов исходно в обеих группах превышали уровень, рекомендуемый как безопасный в отношении развития сосудистой кальцификации, но достоверно в обеих группах не отличался, однако контроль проводился до проведения процедуры гемодиализа.

Таблица 5. Сравнительная оценка групп пациентов по ПТГ, кальцию, фосфору

Общая характеристика пациентов	Группа 1 n = 52		Группа 2 n = 53		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТГ, ммоль/л	441	254 – 940	378	289 – 765	0,05*
Кальций корректированный по альбумину, ммоль/л	2	2 – 2	2	2 – 2	0,709
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,98	1,69 – 2,26	1,98	1,65 – 2,19	0,604

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

3.4. Результаты исследования модифицированных ЛНП

Наличие прямой патогенетической связи между нарушением липидного обмена и нарушением углеводного обмена не вызывает сомнений, так же как и прогрессирование АС и развитие сердечно-сосудистых событий, причинами которых могут явиться модифицированные ЛНП. При СД2 и при нарушении функции почек, ЛНП подвергаются различной модификации, которая приводит к прогрессированию АС и развитию сердечно-сосудистых катастроф [110].

Особый интерес представляет изучение модифицированных ЛНП для чего мы

посмотрели десИАлированный ЛНП в общем пуле ЛНП, то есть модифицированный ЛНП (далеко не все частицы ЛНП в крови являются модифицированными путём десИАлирования).

В исследованиях, проведенных ранее было зафиксировано, что ЛНП, полученные от пациентов с АС, характеризуются пониженным содержанием сиаловой кислоты, что коррелировало с атерогенными эффектами ЛНП [33].

Также измеряли те ЛНП, на которые выработались АТ и образовались ЦИК (модифицированные ЛНП приобретают антигенные свойства).

В этой методике (она не относится только к десиалированным ЛНП, а ко всем мЛНП) осаждали крупные ЦИК, по размерам соответствующие комплексу ЛНП-АТ, и в осадке просто измеряли холестерин (более подробно описание методики см. в главе «Методы исследования»).

В таб. 6 представлены полученные нами результаты, отражающие модификацию ЛНП у пациентов в обеих группах (группа 1 – пациенты с ХПБ С5 (гемодиализ); группа 2- пациенты с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ)).

Таблица 6. Сравнительная оценка АпоВ, десиалированного ЛНП и ЦИК-ЛНП в исследуемых группах

Общая характеристика пациентов	Группа 1 n = 52		Группа 2 n = 53		P
	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	
Аполипопротеин В (АпоВ) в суммарной фракции ЛНП, мкг/мг	16	13 – 35	112	82 – 127	< 0,001*
Десиалированный ЛНП, мг/дл	13	9 – 16	29	23 – 35	< 0,001*
Циркулирующие иммунные комплексы, ЛНП-ЦИК, мкг/мл	12	10 – 18	26	22 – 30	< 0,001*

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Как видно из представленных данных, при лабораторном обследовании крови во всех исследуемых группах выявлялись признаки атерогенной дислипидемии.

Для начала мы исследовали общий АпоВ, поскольку он является основным белком всех ЛНП (кроме ЛВП) именно поэтому он отражает риски развития АС и отражает атерогенный потенциал. АпоВ важен для формирования ЛНП и участвует в транспорте ХС, а также АпоВ играет важную роль в механизмах распознавания и связывания ЛНП специфическими рецепторами клеточных мембран. Учитывая, что каждая атерогенная частица содержит одну молекулу АпоВ, считается, что концентрация АпоВ является прямым показателем общего количества атерогенных ЛП в кровотоке [111].

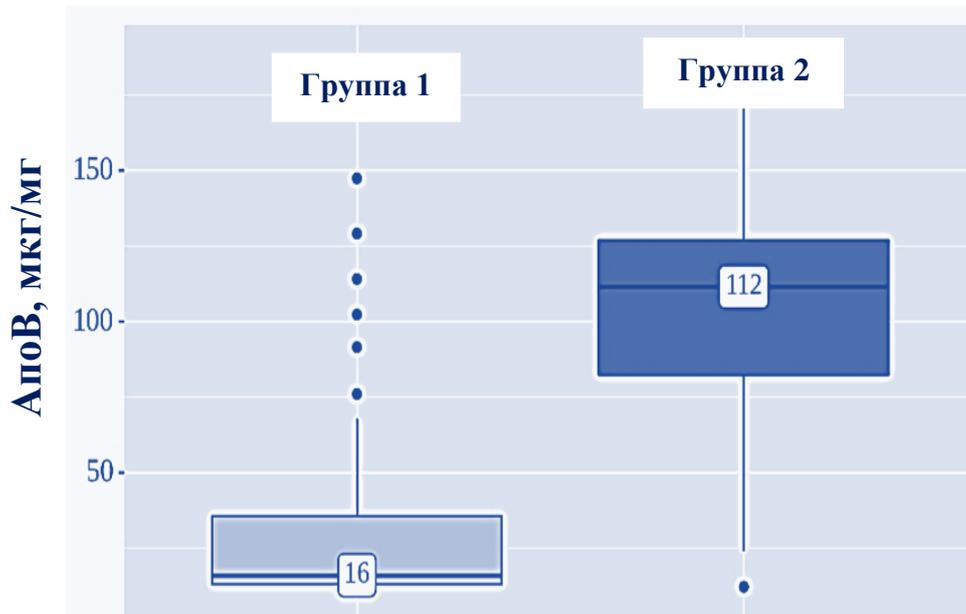


Рисунок 1. АпоВ в исследуемых группах

В **группе 1** АпоВ составил 16 мкг/мл, в **группе 2** АпоВ составил 112 мкг/мл, в группе пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) отмечалось достоверное повышение АпоВ (рис. 1).

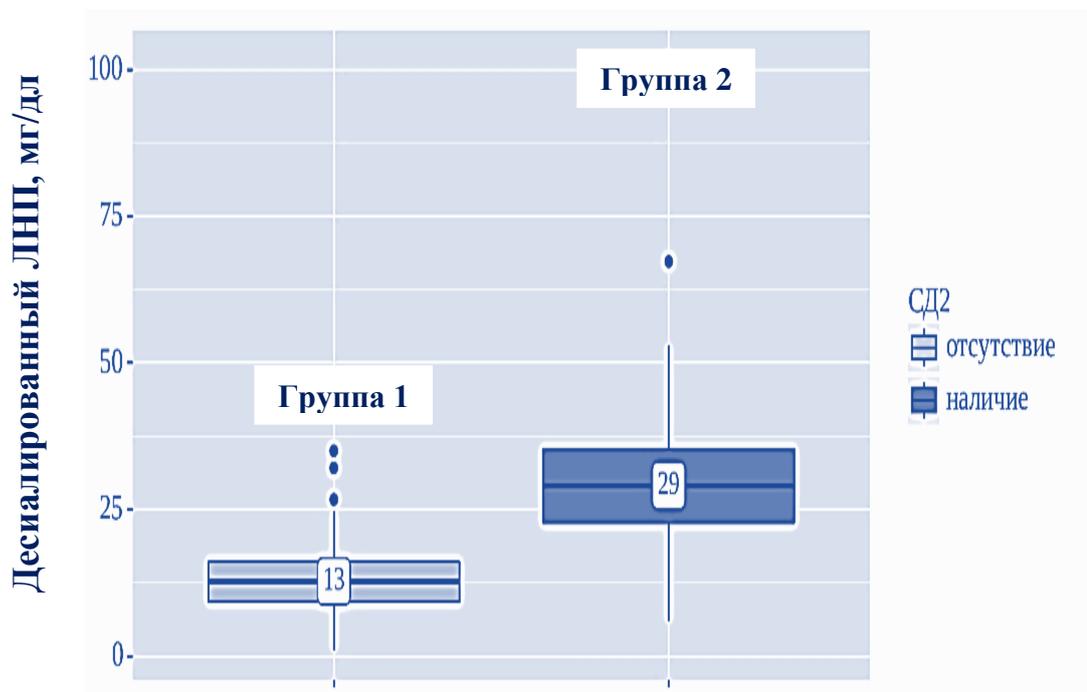


Рисунок 2. Десилированный ЛНП в исследуемых группах

В **группе 1** десилированный ЛНП составил 13 мг/дл, в **группе 2** десилированный ЛНП составил 29 мг/дл, в группе пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) отмечалось достоверное повышение десилированного ЛНП (рис. 2).

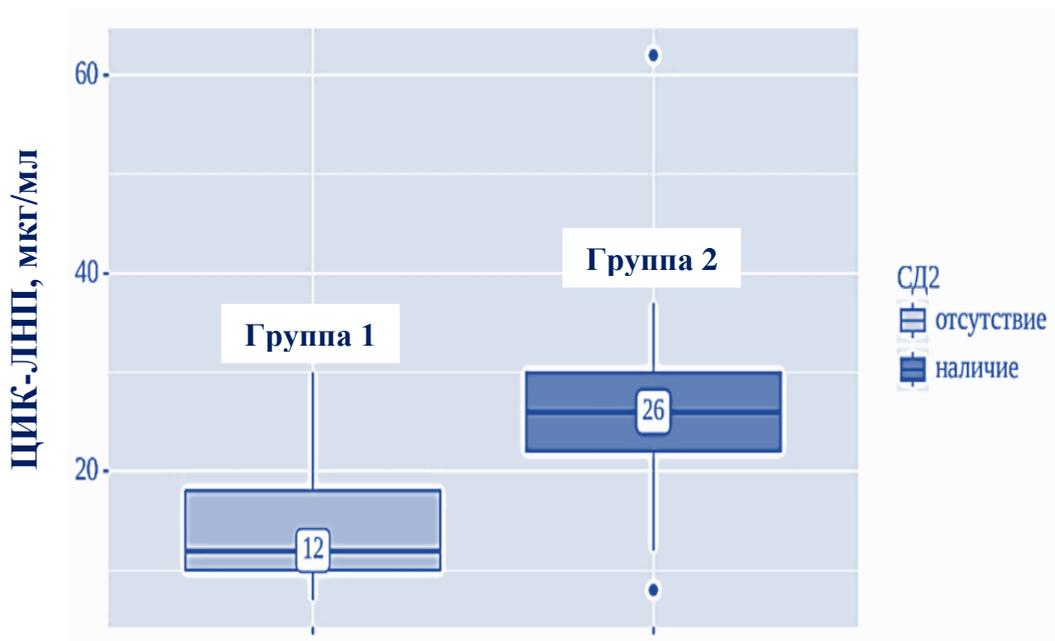


Рисунок 3. ЦИК-ЛНП в исследуемых группах

В **группе 1** ЦИК-ЛНП составил 12 мкг/мл, в **группе 2** десалированный ЛНП составил 26 мкг/мл, в группе пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) отмечалось достоверное повышение ЦИК-ЛНП (рис. 3).

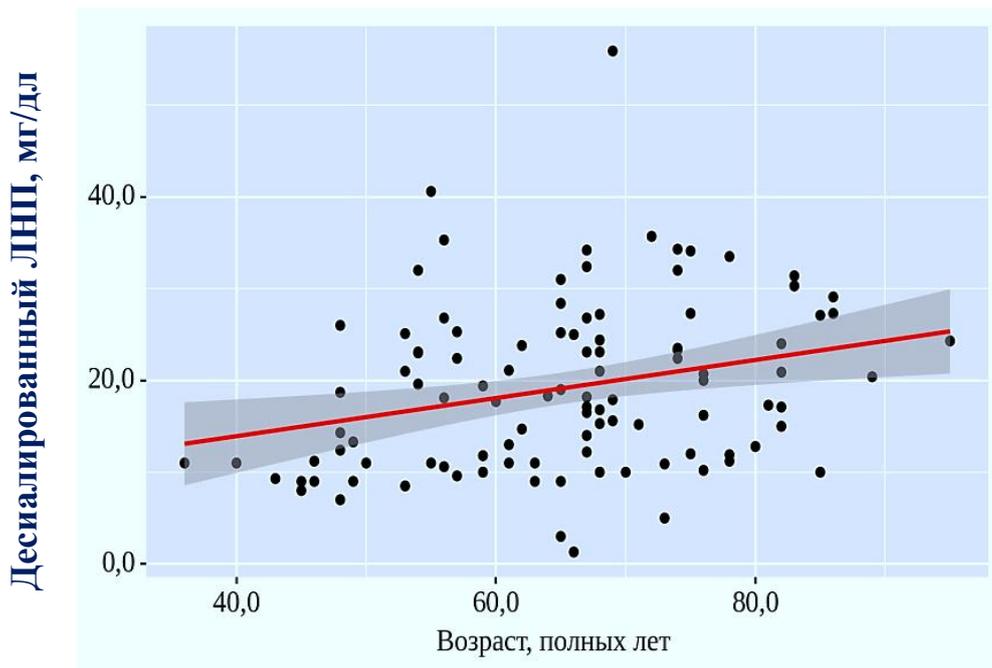


Рисунок 4. Взаимосвязь между десалированным ЛНП и возрастом у пациентов группы 1

При проведении корреляционного анализа в **группе 1** мы выявили следующие прямые взаимосвязи: выявлена прямая корреляция между десалированным ЛНП и возрастом ($\rho = 0,278$; $p = 0,004$) (рис. 4).

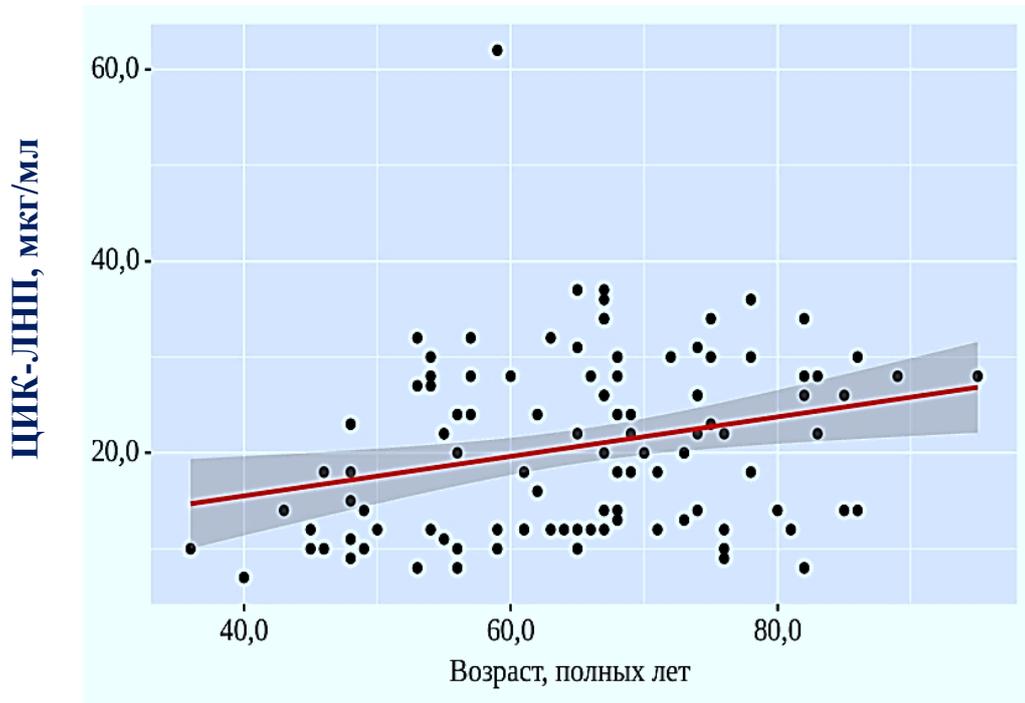


Рисунок 5. Взаимосвязь между ЦИК - ЛНП и возрастом у пациентов группы 1

При проведении корреляционного анализа в **группе 1** мы выявили следующие прямые взаимосвязи: выявлена прямая корреляция между ЦИК-ЛНП и возрастом ($\rho = 0,278$; $p = 0,004$) (рис. 5).

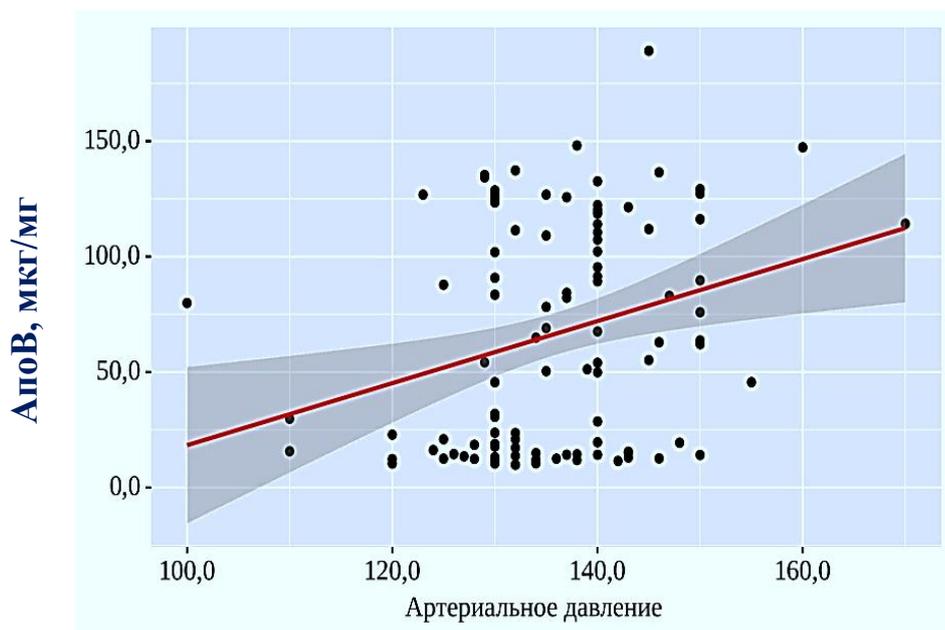


Рисунок 6. Взаимосвязь между АпоВ и АД у пациентов группы 1

При проведении корреляционного анализа в **группе 1** мы выявили прямые взаимосвязи: выявлена прямая корреляция между АпоВ и АД ($\rho = 0,248$; $p = 0,011$) (рис. 6).

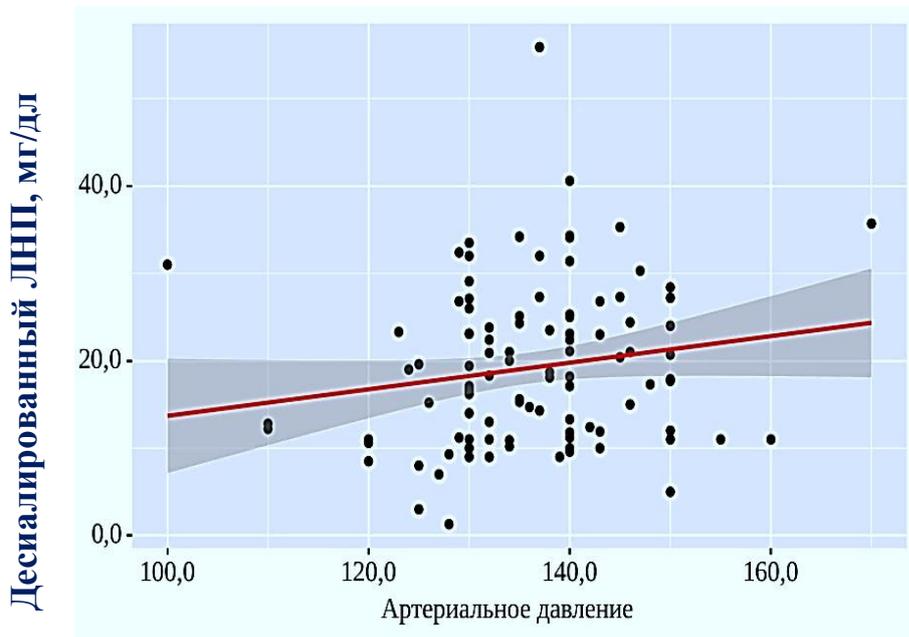


Рисунок 7. Взаимосвязь между десалирированным ЛНП и АД у пациентов группы 1

Была выявлена положительная корреляция между десалирированным ЛНП и уровнем АД ($\rho = 0,221$; $p = 0,024$) у пациентов **группы 1** (рис. 7).

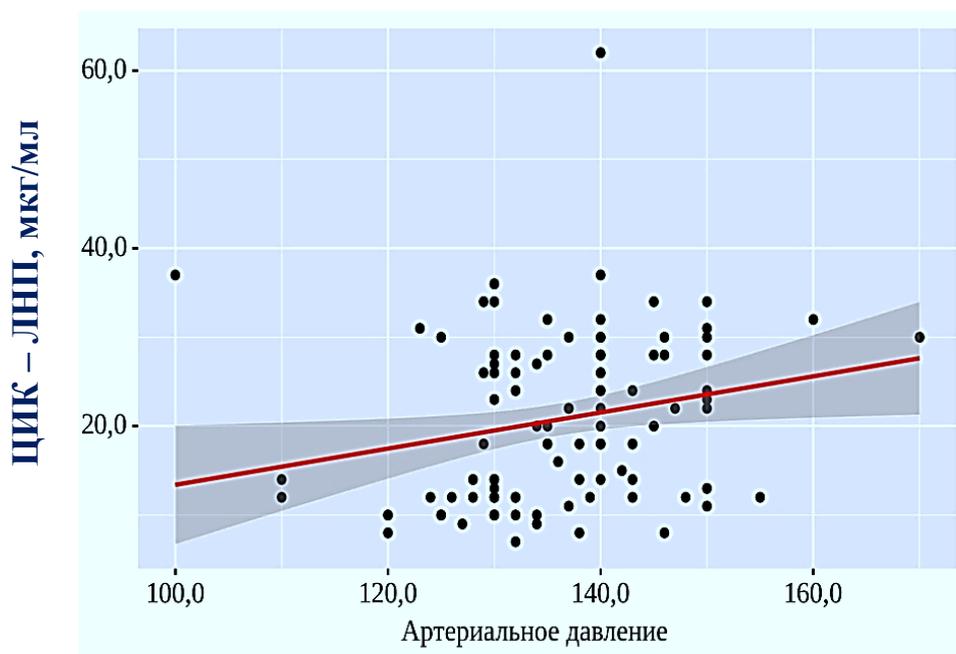


Рисунок 8. Взаимосвязь между ЦИК - ЛНП и АД у пациентов группы 1

Была получена корреляция между ЦИК - ЛНП и АД ($\rho = 0,282$; $p = 0,004$) у пациентов **группы 1**.

В **группе 2** получены следующие корреляции между мЛНП и длительностью СД2, а также уровнем гликемии.

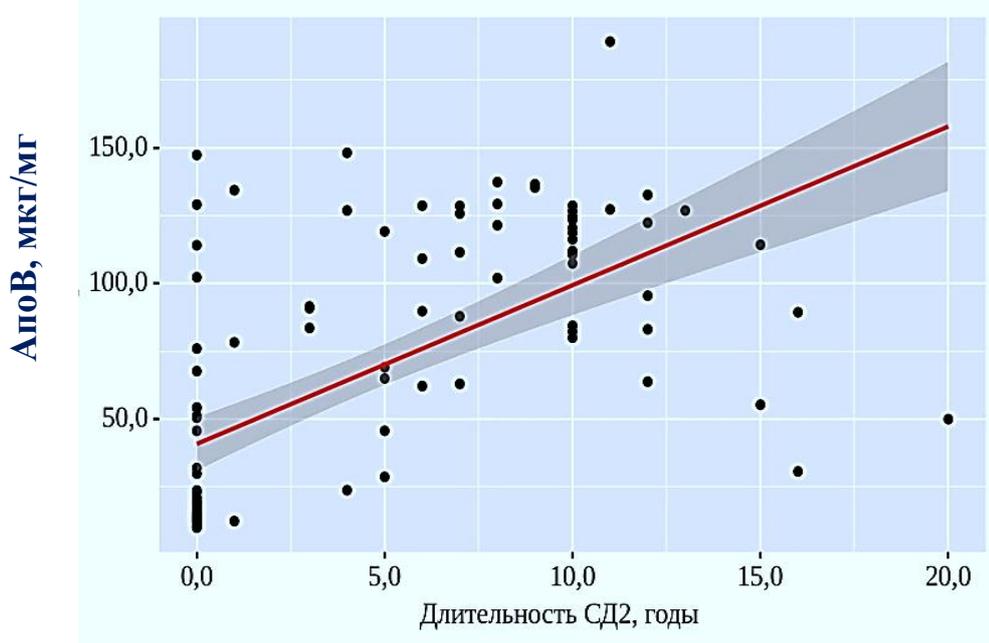


Рисунок 9. Взаимосвязь между АпоВ и длительностью СД2 у пациентов в группе 2

Отмечается высокая связь между АпоВ и длительностью СД ($\rho = 0,680$; $p < 0,001$) (рис. 9) у пациентов **группы 2**.

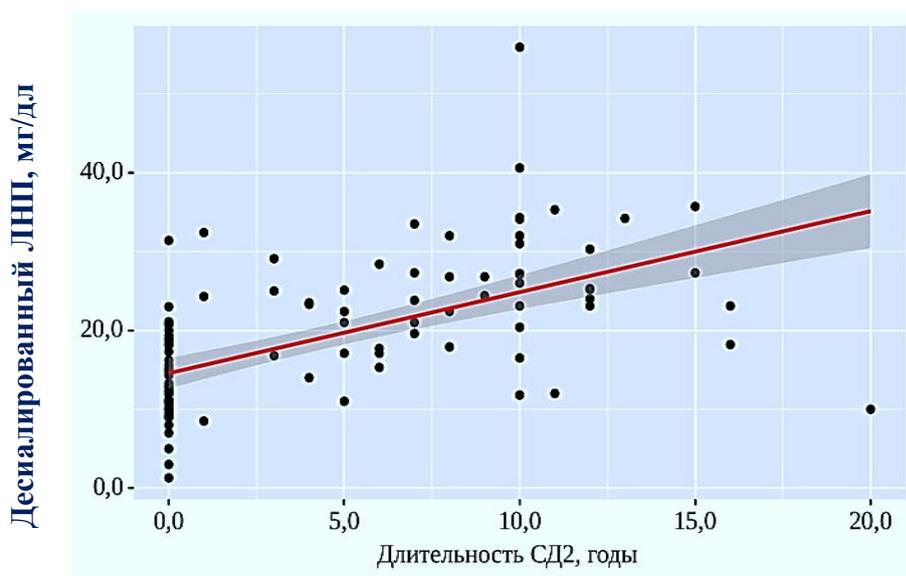


Рисунок 10. Взаимосвязь между десиалированным ЛНП и длительностью СД2 у пациентов в группе 2

Высокая связь отмечается между десалированным ЛНП и длительностью СД ($\rho = 0,659$; $p < 0,001$) у пациентов **группы 2** (рис. 10).

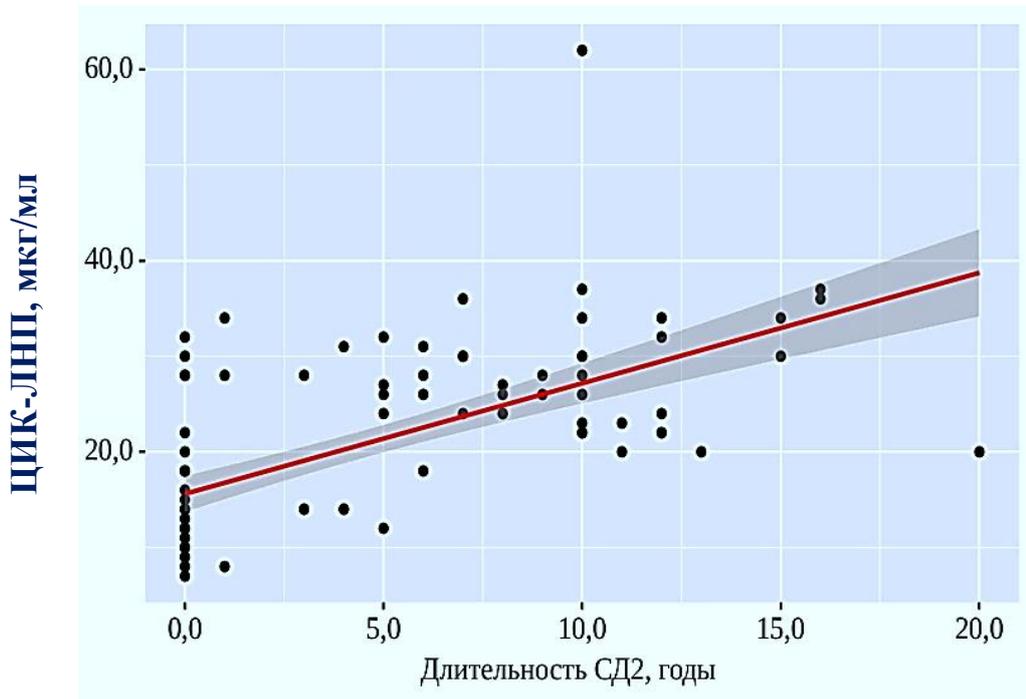


Рисунок 11. Взаимосвязь между ЦИК - ЛНП и длительностью СД2 у пациентов в группе 2

Отмечается заметная связь между длительностью СД и ЦИК-ЛНП ($\rho = 0,676$; $p < 0,001$) у пациентов **группы 2** (рис. 11).

Также выявлены корреляции между уровнем гликемии и мЛНП: заметная связь между АпоВ ($\rho = 0,588$; $p < 0,001$), заметная корреляционная связь между десалированным ЛНП ($\rho = 0,385$; $p = 0,004$), заметная корреляционная связь между ЦИК – ЛНП ($\rho = 0,447$; $p < 0,001$), что отражает длительное влияние гипергликемии на атерогенный потенциал сыворотки.

3.5. Прогнозирование риска модификации ЛНП

Еще одним интересным фактом, обнаруженным при анализе полученных данных, является то, что уровень мЛНП был связан с компенсацией углеводного обмена.

Для большинства пациентов нашего исследования, учитывая риски тяжелых гипогликемических состояний и наличие сердечно-сосудистых заболеваний,

целевым уровнем гликемии натощак были показатели менее 8,5 ммоль/л, глюкоза плазмы через 2 часа после еды менее 12 ммоль/л.

Мы выделили две группы, пациенты, которые находились в нецелевом (А группа, 56,6%) и в целевом диапазоне (Б группа, 43,4%) уровня гликемии. В группе А уровень АпоВ составил 124 мкг/мг (Ме 112-124), $p < 0,003$, десалирированный ЛНП 32 мг/дл (Ме 28-41), $p < 0,001$. В группе Б уровень АпоВ составил 82 г/л (Ме 59-93), десалирированный АпоВ 24 мг/дл (Ме 17-30), однако уровни ЦИК- ЛНП достоверно не отличались (рис.12).



Рисунок 12. Показатели АпоВ и десалирированного ЛНП в зависимости от степени компенсации в группе 2

На данном этапе работы при помощи ROC-анализа была построена математическая модель прогнозирования риска модификации ЛНП при некомпенсированном углеводном обмене (в которую были включены 2 параметра: АпоВ и десалирированный ЛНП).

На основании анализа параметров модели была получена следующая кривая, (рис. 13).

Площадь под ROC-кривой составила $0,738 \pm 0,068$ с 95% ДИ: 0,605 – 0,870. Полученную модель можно считать статистически значимой ($p = 0,003$). Чувствительность и специфичность модели составили 73,9% и 73,3%, соответственно. Пороговое значение десалирированного ЛНП в точке cut-off,

которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 28,7 мг/дл.

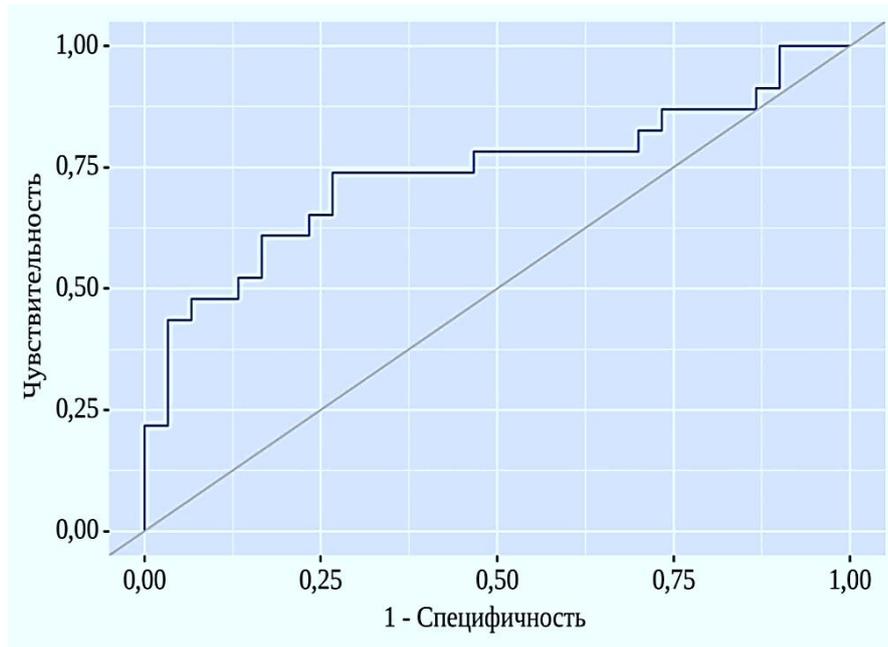


Рисунок 13. Десалированный ЛНП при некомпенсированном углеводном обмене

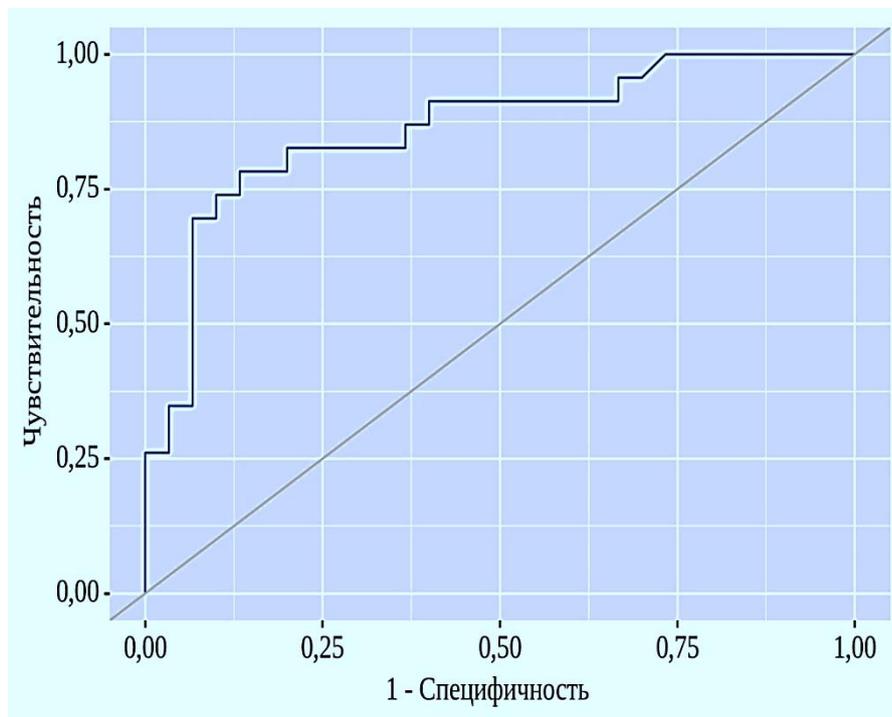


Рисунок 14. ApoB при некомпенсированном углеводном обмене

Площадь под ROC-кривой составила $0,862 \pm 0,050$ с 95% ДИ: 0,763 – 0,960. Полученную модель можно считать статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели составили 78,3% и 86,7%, соответственно. Пороговое значение АпоВ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 102 мкг/мл (рис. 14).

Другие факторы в ROC-анализе не показали независимой ассоциации с вероятностью диагностики процесса модификации ЛНП при нарушении углеводного обмена.

3.6. Атеросклеротическое изменение сосудистой стенки

Для оценки АС мы использовали такой показатель, как величина ТИМ общих сонных артерий, нормальной считали толщину, предложенной экспертами Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов, ТИМ $< 0,9$ мм [109].

Таблица 7. Сравнительная оценка толщины комплекса «интима-медиа» в исследуемых группах

ТИМ	Группы		Р
	Группа 1	Группа 2	
менее 0.9 мм	9 (17,3%)	1 (1,9%)	< 0,001*
1.0-1.3 мм	33 (63,5%)	10 (18,9%)	
более 1.3 мм, атеросклеротическая бляшка	10 (19,2%)	42 (79,2%)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Было выявлено увеличение ТИМ, у пациентов в обеих исследуемых группах, но в **группе 2** присутствовало значительное изменение сосудистой стенки с формированием АС у 79,2% пациентов ($p < 0,001$), что также подтверждает тот

факт, что группа пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ), является группой высокого риска по развитию АС (таб. 7; рис. 15).

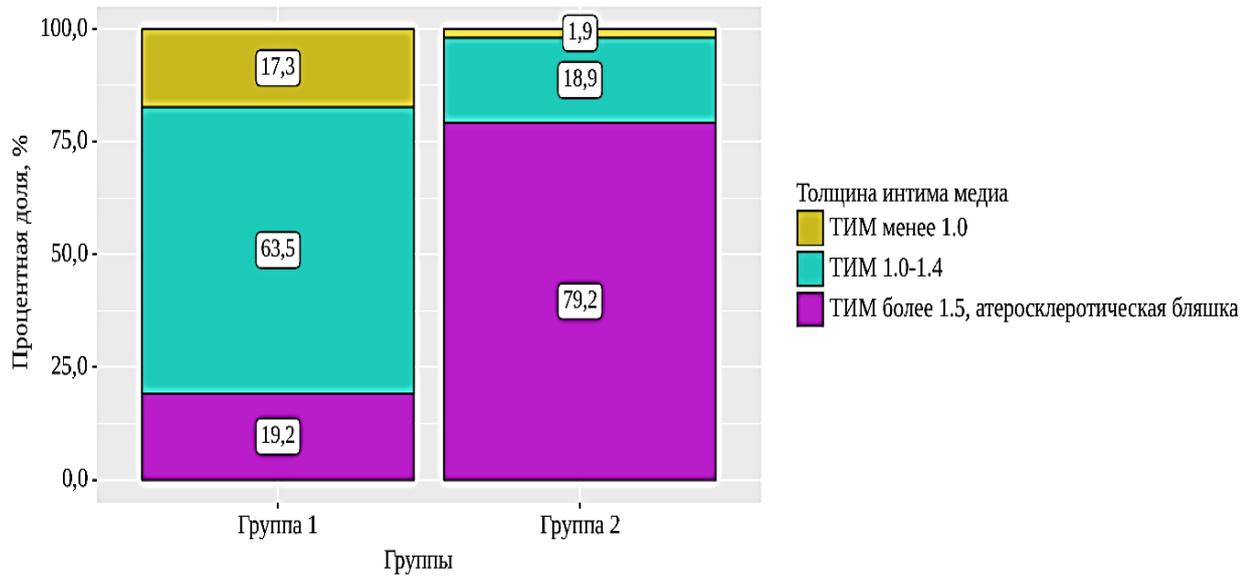


Рисунок 15. Сравнительная оценка толщины комплекса «интима-медиа» в исследуемых группах

В группе 1 были выявлены следующие прямые корреляции: умеренная связь между ТИМ и АпоВ ($\rho = 0,356$; $p < 0,001$), заметная связь между ТИМ и десалирированным ЛНП ($\rho = 0,547$; $p < 0,001$) и заметная между ТИМ и ЦИК-ЛНП ($\rho = 0,396$; $p = 0,004$).

В группе 2 выявлены следующие положительные корреляционные связи: между ТИМ и длительность СД2 ($\rho = 0,346$; $p = 0,004$), между ТИМ и глюкозой плазмы натощак ($\rho = 0,285$; $p = 0,038$), а также заметная корреляционная связь между ТИМ и АпоВ ($\rho = 0,561$; $p < 0,001$), между ТИМ и десалирированным ЛНП ($\rho = 0,532$; $p < 0,001$) и заметная связь между ТИМ и ЦИК-ЛНП ($\rho = 0,383$; $p = 0,002$).

3.7. Результаты исследования фосфорно – кальциевого обмена

Учитывая литературные данные, СК наиболее характерна для пациентов с ХБП [99], но механизмы развития и прогрессирования до настоящего времени окончательно не установлены, что является основанием для поиска дополнительных причин и диагностических признаков СК.

Среди факторов, ассоциированных с выраженностью кальциноза сосудистой стенки рассматривают длительность ПГД, пожилой возраст, высокий уровень АД, наличие СД, повышение уровней кальция и фосфатов сыворотки крови и развитие ВГПТ [100].

В последние годы на первый план вышел еще один фактор СК, который был выявлен у пациентов с ХБП - FGF-23, так как его уровень прогрессивно растет вместе с уровнем фосфатов, в исследованиях так же было показано, что FGF-23 является независимым фактором риска смерти больных на диализе, сохраняющим своё значение даже в условиях нормофосфатемии [122].

В связи с чем мы решили проанализировать уровни FGF-23 в исследуемых группах пациентов и оценить влияние МКН - ХБП на развитие сердечно-сосудистых катастроф.

Таблица 8. Сравнительная оценка групп пациентов по ПТГ, кальцию, фосфору и FGF-23

Общая характеристика пациентов	Группа 1 n = 52		Группа 2 n = 53		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
ПТГ, пг/мл	441	254 – 940	378	289 – 765	0,05
Кальций корректированный по альбумину, ммоль/л	2	2 – 2	2	2 – 2	0,709
Фосфор неорганический, ммоль/л	1,98	1,69 – 2,26	1,98	1,65 – 2,19	0,604
FGF-23, пг/мл	802	750 – 967	1002	942 – 1120	< 0,001

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Основное различие между сравниваемыми группами наблюдалась по FGF-23, который был достоверно выше в **группе 2** ($p < 0,001$).

При проведении сравнительного анализа **группе 1 и 2** получены следующие корреляции: отмечается довольно заметная связь между FGF-23 и ПТГ ($\rho = 0,727$; $p = 0,001$) (рис. 16), умеренная связь между FGF-23 и кальцием ($\rho = 0,365$; $p =$

0,008), заметная связь между уровнем FGF-23 и фосфором ($\rho = 0,700$; $p < 0,001$), что было ранее подтверждено исследованиями [124].

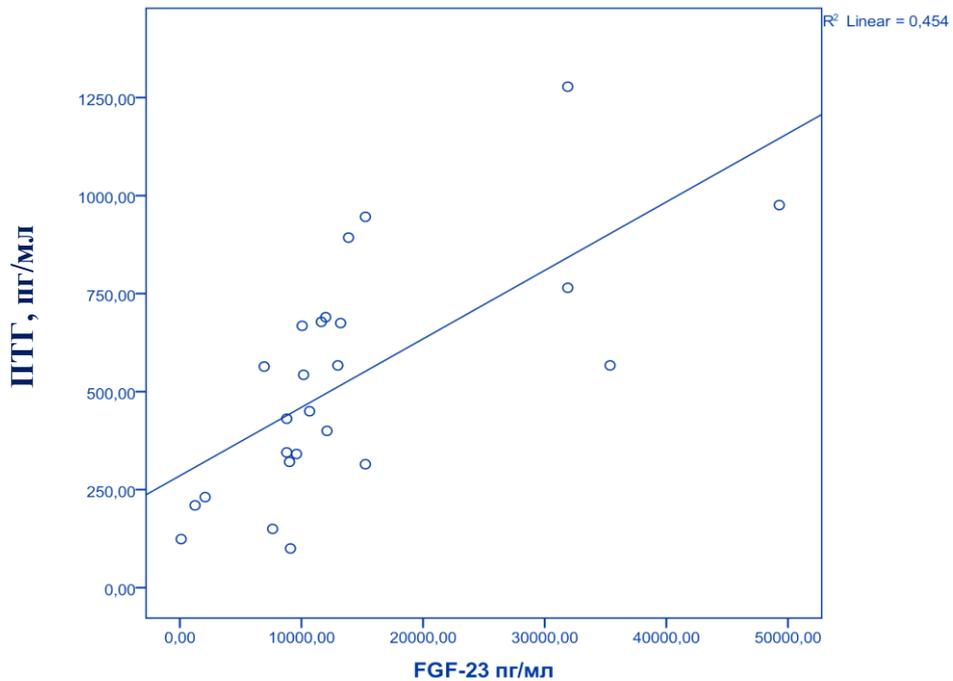


Рисунок 16. Взаимосвязь между ПТГ и FGF-23 у пациентов, исследуемых групп

В группе 2 получены следующие корреляции: между FGF-23 и длительностью СД2 ($\rho = 0,302$; $p = 0,028$).

В группе 1 и 2 отмечается положительная корреляция между длительностью ПГД и FGF-23 ($\rho = 0,373$; $p = 0,004$) (рис. 17).

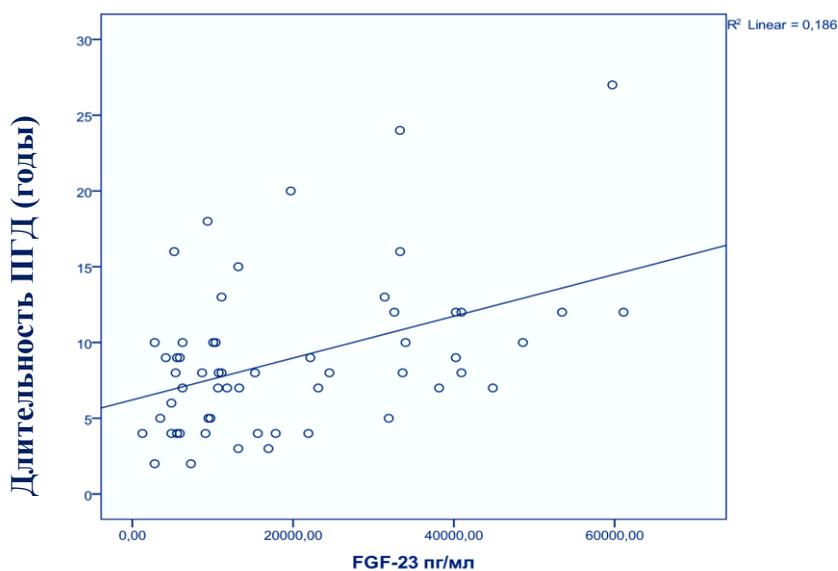


Рисунок 17. Взаимосвязь между FGF-23 и длительностью ПГД у пациентов, исследуемых групп

3.8. Роль минерально - костных нарушений в прогрессирование сосудистой кальцификации

Для оценки степени выраженности сосудистой кальцификации у пациентов в обеих группах, мы условно разделили кальцификацию на легкую (от 1 до 5 баллов), среднюю (от 5 до 10 баллов) и тяжелую (выше 10 баллов) (таб. 9)

Таблица 9. Оценка кальцификации в исследуемых группах

Кальцификация, баллы	Группы		p
	Группа 1	Группа 2	
1. Отсутствует	1 (1,9)	1 (1,9)	0,035* P ₁₋₃ = 0,026
2. Легкая	17 (32,7)	5 (9,4)	
3. Средняя	25 (48,1)	35 (66,0)	
4. Тяжелая	9 (17,3)	12 (22,6)	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Пациенты **группы 2** имели достоверно более выраженную СК: среднюю СК имели 66 %, а тяжелую 22,6 % пациентов с СД (p = 0,035), по сравнению с пациентами **группы 1** (рис. 18).

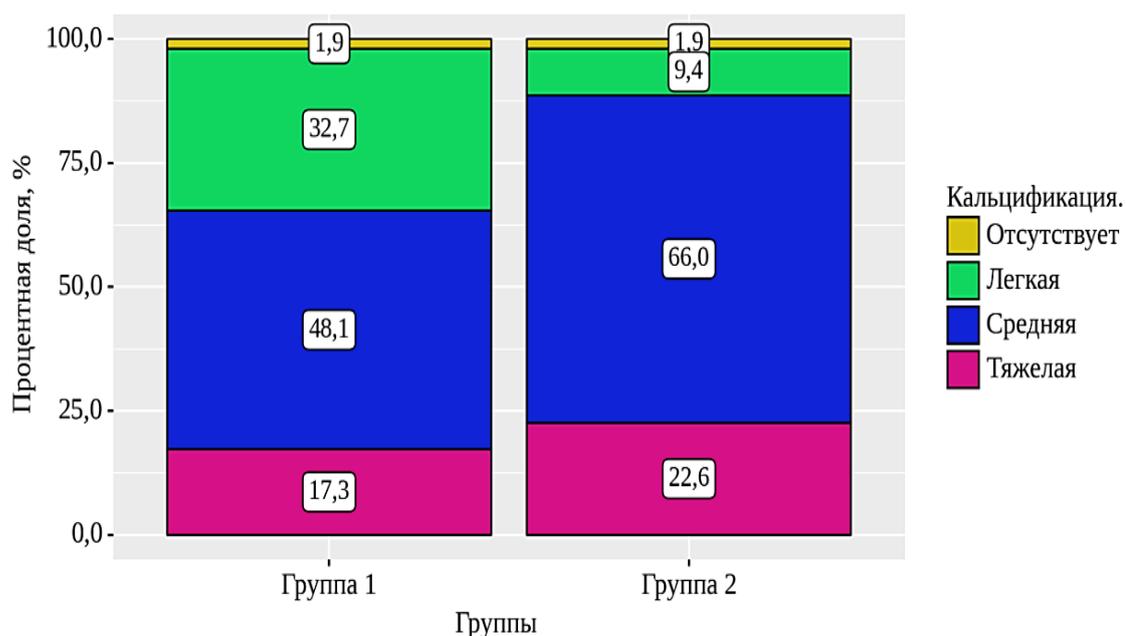


Рисунок 18. Оценка наличия кальцификации в исследуемых группах

Проведен корреляционный анализ и в **группе 1 и 2** получены следующие корреляции: связь между FGF-23 и СК ($\rho = 0,825$; $p < 0,001$), связь между ПТГ и СК ($\rho = 0,643$; $p < 0,001$) (рис. 19), связь между фосфором и СК ($\rho = 0,653$; $p < 0,001$), связь между кальцием и СК ($\rho = 0,421$; $p = 0,002$), связь между возрастом и СК ($\rho = 0,343$; $p = 0,013$). Отмечается взаимосвязь между МКН - ХБП и СК.

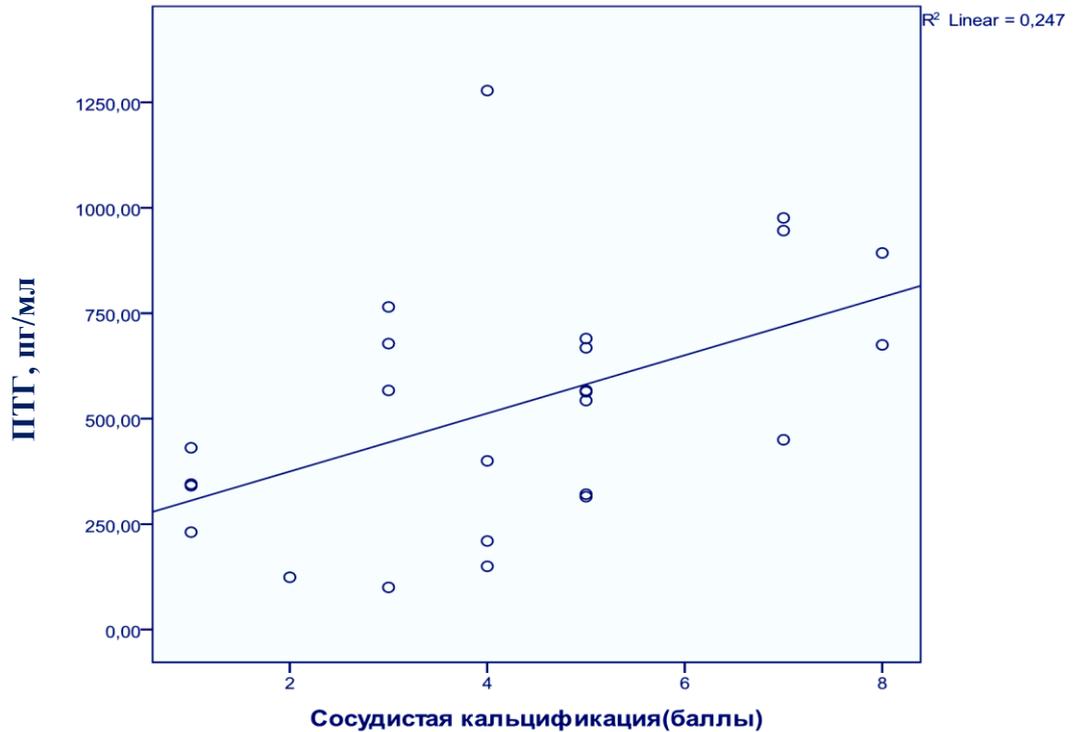


Рисунок 19. Взаимосвязь между ПТГ и сосудистой кальцификацией у пациентов в исследуемых группах

В **группе 2** получена прямая корреляция между СК и длительностью СД2 ($\rho = 0,421$; $p = 0,002$) и между СК и гликемией ($\rho = 0,382$; $p = 0,005$).

3.9. Оценка макрососудистых осложнений

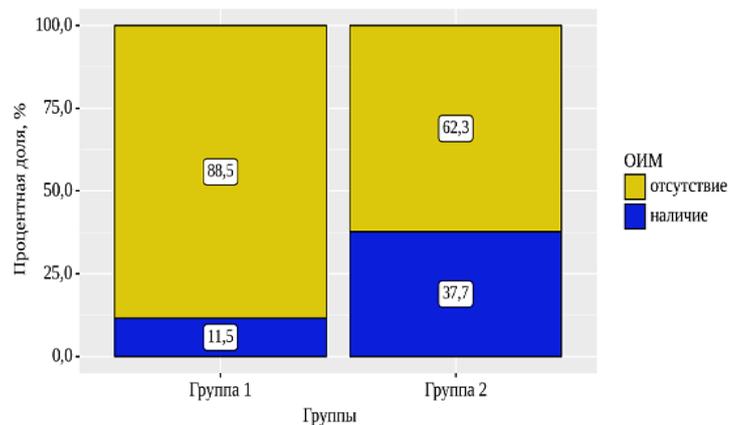
В исследовании проведена оценка развития макрососудистых осложнений, таких как ОИМ и ОНМК в обеих группах. ОИМ и ОНМК развивались у пациентов уже получающих лечение ПГД.

Таблица 10. Макрососудистые осложнения в исследуемых группах

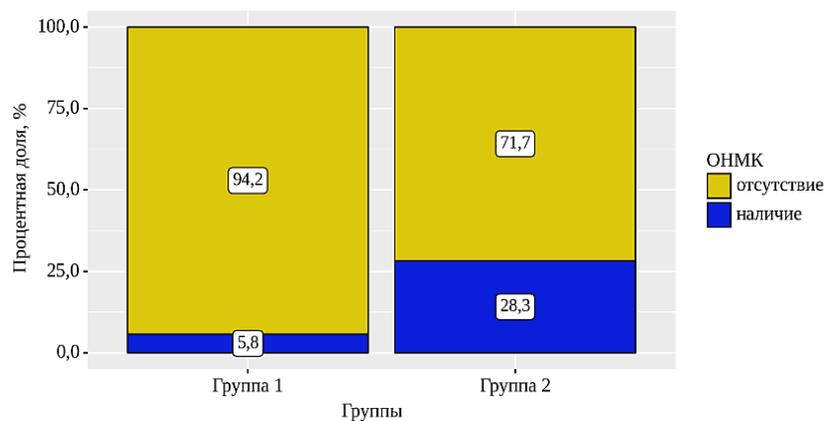
Показатель	Группа 1	Группа 2	p
ОИМ	6 (11,5%)	20 (37,7%)	0,002*
ОНМК	3 (5,8%)	15 (28,3%)	0,003*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Для выявления взаимосвязи между ССЗ и маркерами АС и СК мы оценили ОИМ и ОНМК в обеих группах пациентов (таб. 10).

**Рисунок 20. ОИМ в исследуемых группах**

Более тяжелые макро-сосудистые осложнения выявлены в **группе 2**. ОИМ встречался у 37,7% пациентов (рис. 20) и ОНМК (рис. 21) у 28,3% пациентов группы 2 ($p = 0,003$).

**Рисунок 21. ОНМК в исследуемых группах**

В **группе 1** ОИМ встречался у 11,5% пациентов и ОНМК у 5,8% пациентов.

3.9.1. Прогностическая модель для определения вероятности развития ОИМ и ОНМК

Одной из основных причин высокой смертности среди пациентов с СД2 является развитие сердечно-сосудистых заболеваний, риск которых в разы увеличивается у пациентов с ХБП [4].

Поскольку основной причиной смертности пациентов с СД2 является ИБС, а инсульт является второй по частоте причиной смертности и наиболее частой причиной инвалидизации взрослого населения, проблема оценки степени рисков развития этих заболеваний в зависимости от изменения различных биохимических показателей остается актуальной для изучения [112].

В этой связи нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития макро-сосудистых осложнений методом бинарной логистической регрессии.

Для ОИМ прогностическая модель включает в себя следующие факторы: гликемия в течение дня, фосфор и ЦИК - ЛНП.

Наблюдаемая зависимость для риска развития ОИМ описывается уравнением:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}} \times 100 \%$$

$$z = -6,29 + 0,17 \times x_r + 1,36 \times x_\phi + 0,04 \times x_c$$

где P – вероятность выявления ОИМ (%), X_r - уровень гликемии в течение дня (ммоль/л), X_ϕ - фосфор (ммоль/л), X_c – ЦИК-ЛНП.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель учитывает 22,7% факторов, определяющих дисперсию вероятности выявления ОИМ. Характеристики каждого из факторов представлены (таб. 11).

Таблица 11. Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления ОИМ

Предикторы	Не скорректированное ОШ**		Скорректированное ОШ**	
	ОШ; 95% ДИ	р	ОШ; 95% ДИ	р
Уровень гликемии в течение дня, ммоль/л	1,18; 1,03-1,36	0,02*	1,18; 1,02-1,04	0,022*
Фосфор, ммоль/л	3,85; 1,03-14,49	0,046*	3,9; 1,04-14,7	0,043*
ЦИК-ЛНП, мкг/мл	1,04; 1,0-1,11	0,2	1,04; 1,0-1,11	0,05*

* - влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

ОШ** - отношение шансов

На рисунке сопоставлены значения скорректированного отношения шансов с 95 % ДИ для изучаемых факторов, вошедших в модель (рисунок 22).

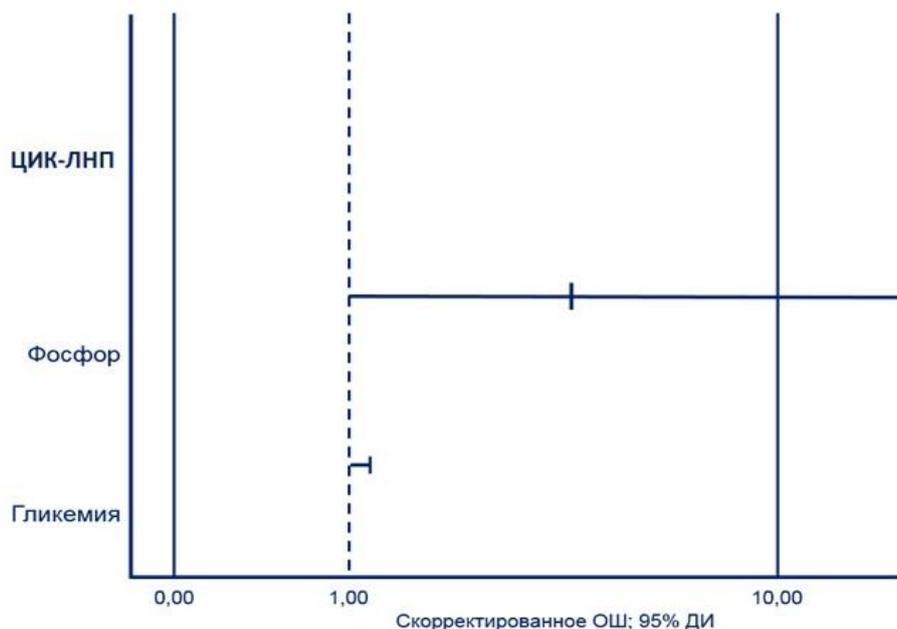


Рисунок 22. Оценка отношения шансов, влияющих на развитие ОИМ

Также была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития ОИМ методом бинарной логистической регрессии.

Таблица 12. Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления ОНМК

№ п/п	Предикторы	Не скорректированное ОШ; 95% ДИ	Р
1	Уровень гликемии в течение дня, ммоль/л	1,07; 1,0-1,7	0,05*
2	ОХС, ммоль/л	2,02; 1,06-3,8	0,032*
3	FGF-23, пг/мл	1,01; 1,0-1,4	0,018*
4	Десиалированный ЛНП, мг/дл	1,02; 1,0-1,8	0,045*
5	ЦИК-ЛНП, мкг/мл	1,03; 1,02-1,13	0,05*

* - влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

ОШ** - отношение шансов

В прогностическую модель вошли параметры: гликемия в течение дня, ОХС, FGF-23, десиалированный ЛНП, ЦИК-ЛНП (таб.12).

На рисунке сопоставлены значения не скорректированного отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых факторов (рис. 23).

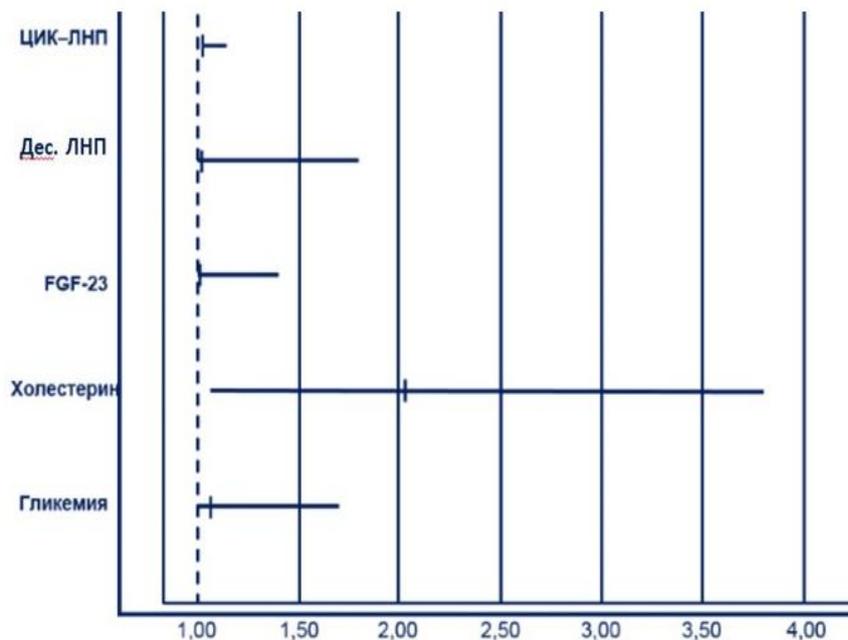


Рисунок 23. Оценка отношения шансов, влияющих на развитие ОНМК

Чувствительность и специфичность модели при данном пороговом значении составили 67,9% и 92,2%, соответственно.

Также при помощи метода анализа ROC-кривых мы получили данные о взаимосвязи уровня FGF-23 и развитии ОИМ (рис. 24).

Таблица 13. Анализ показателя FGF-23 в развитии ОИМ

Показатель	Категории	FGF-23			P
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
ОИМ	группа 1	743	124 – 1077	79	<0,001*
	группа 2	1197	1063 – 1429	26	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Площадь под ROC-кривой составила $0,685 \pm 0,064$ с 95% ДИ: 0,561 – 0,810. Полученную модель можно считать статистически значимой ($p = 0,005$). Чувствительность и специфичность модели составили 88,5% и 50,6%, соответственно. Пороговое значение показателя FGF-23 в точке cut-off составило 946, наличие прогнозировалось при значении показателя FGF-23 выше данной величины или равном ей.

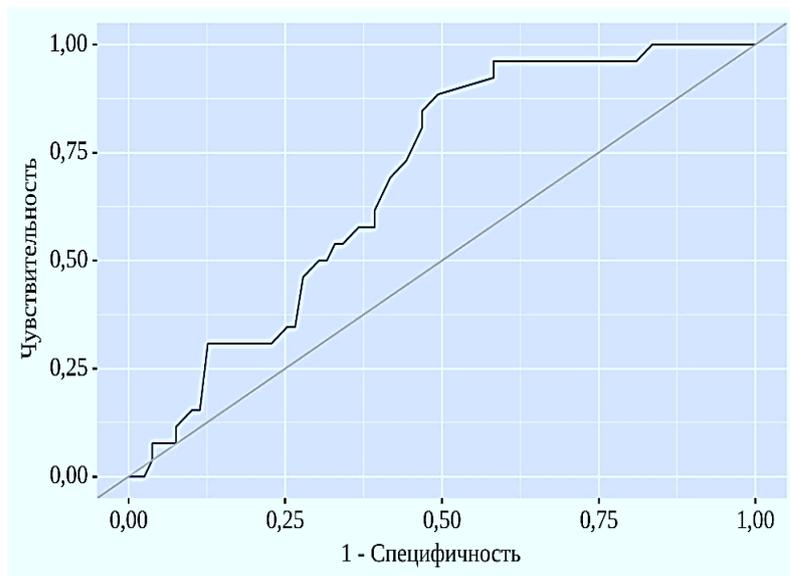


Рисунок 24. ROC-анализ, вероятности развития ОИМ от FGF-23

3.10. Прогнозирование сосудистой кальцификации

Поскольку СК приводит к прогрессированию сердечно-сосудистых событий и повышению летальности [101], мы предположили, что важным является прогнозирование развития кальцификации и определение факторов, которые этому способствуют, поэтому мониторинг этих факторов является необходимым диагностическим этапом в выявлении группы пациентов для определения высокого риска развития СК.

При использовании метода линейной регрессии было показано, что при увеличении показателя FGF-23 на 1 пг/мл следует ожидать увеличение кальцификации на 0,005, модель статистически значима ($p < 0,001$).

$$Y_{\text{кальцификация_баллы}} = 2,112 + 0,005X_{\text{FGF-23}} - \text{FGF} - 23$$

где Y – величина показателя "Кальцификация", $X_{\text{FGF-23}}$ – FGF-23

Полученное уравнение линейной регрессии позволило установить риск развития СК с учетом повышения уровня FGF-23.

Таблица 14. Анализ СК в зависимости от показателя FGF-23

	В	Стд. ошибка	t	p
Константа	2,112	0,564	3,747	< 0,001*
FGF-23, пг/мл	0,005	0,001	9,037	< 0,001*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

В прогнозировании риска развития СК мы получили влияние всего лишь одного фактора - FGF-23 (таблица 14).

Глава 4.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В течение последних десятилетий, когда опасность острых осложнений СД снижена, основной причиной смерти пациентов стали поздние сердечно - сосудистые осложнения, которые ежегодно уносят миллионы жизней, что объясняется «немым» течением, создающим определенные трудности для своевременной диагностики и лечения. Развитие АС коронарных и брахицефальных артерий при СД2 ведет к макро-сосудистым осложнениям, а развитие АС почечных артерий приводит к развитию ХБП и росту количества пациентов, требующих применения ПГД [4; 11].

Проблема кардиоваскулярной патологии при ХБП является одной из наиболее актуальных, поскольку выявляется с высокой частотой и оказывает существенное влияние на прогноз и общую продолжительность жизни пациента [110]. При этом крайне интересно, что наличие дислипидемии недостаточно объясняет увеличение риска ССЗ при СД2. АС в современном мире больше не является болезнью, связанной только с повышенным содержанием липидов в организме, АС стал рассматриваться как хроническое воспалительное заболевание с аутоиммунным компонентом [54].

При постановке цели исследования основное внимание было сосредоточено на процессах, затрагивающих сосудистую стенку при СД2 и ХБП С5 (гемодиализ), и изучении механизмов липидного и фосфорно-кальциевого обмена у данной группы пациентов.

В настоящее время отсутствуют достоверные критерии оценки ранней диагностики АС и СК. Учитывая немногочисленность и часто фрагментарность раскрытия данной темы, для решения поставленных задач были исследованы маркеры АС и СК у пациентов с ХБП С5 (гемодиализ) с СД2 и без СД2.

В первую очередь нами проведена оценка модификации ЛНП в обеих группах, у пациентов с ХБП С5 (гемодиализ) без СД2 и СД2, с использованием

твердофазного лектин-иммуноферментного метода, основанного на связывании модифицированных липопротеидов с RCA120.

В группе 2 отмечается достоверное повышение АпоВ, десиалированного ЛНП и ЦИК-ЛНП по сравнению с пациентами группы 1 ($p < 0,001$), данные представлены в таб.6. Как уже упоминалось выше, ЛНП являются основным источником накопления внутриклеточных липидов, при этом, чтобы ЛНП оказывали атерогенный эффект, они должны быть некоторым образом химически изменены, т.е. модифицированы, и тогда они имеют ряд изменений в углеводном, белковом и липидном компонентах.

Предполагается, что модификация может происходить под влиянием гипергликемии и азотемии [28; 40]. Возможно, что у больных с ХБП С5 (гемодиализ) и СД подвергаются модификации белки и фосфолипидные компоненты ЛНП, что приводит к изменениям клиренса ЛНП, повышает их подверженность модификации, и, как следствие, десиалированные ЛНП плохо распознаются специфическими рецепторами, что способствует их накоплению и развитию АС. Присутствие в крови ЦИК-ЛНП у пациентов с СД2 и ХБП может объясняться иммунным ответом, который индуцировался присутствием десиалированного ЛНП [35]. Также показано, что увеличение размеров иммунных комплексов ведет к заметному увеличению их атерогенного потенциала [37].

В группе 1 выявлены следующие корреляции: между возрастом и десиалированным ЛНП ($\rho = 0,278$; $p = 0,004$), между возрастом и ЦИК-ЛНП ($\rho = 0,294$; $p = 0,002$), (рис. 4; 5). Полученные корреляции могут говорить о том, что атерогенный потенциал повышается с возрастом. Ранее в эпидемиологических исследованиях было показано, что с возрастом дислипидемия увеличивается практически в 2 раза [110].

В группе 1 также выявлены корреляции: между показателями АД и АпоВ ($\rho = 0,248$; $p = 0,011$), между показателями АД и десиалированным ЛНП ($\rho = 0,221$; $p = 0,024$), между показателями АД и ЦИК-ЛНП ($\rho = 0,282$; $p = 0,004$), (рис. 6; 7; 8). Известно, что существует связь между дислипидемией и показателями АД [110], но, несмотря на это, вклад мЛНП до конца не установлен.

Наряду с повышением мЛНП у пациентов группы 2 выявлены серьезные положительные корреляции между длительностью СД и АпоВ ($\rho = 0,680$; $p < 0,001$) (рис. 9), между длительностью СД и десиалированным ЛНП ($\rho = 0,659$; $p < 0,001$) (рис.10), между длительностью СД и ЦИК-ЛНП ($\rho = 0,676$; $p < 0,001$) (рис. 11). Также выявлены корреляции между показателями гликемии и АпоВ ($\rho = 0,588$; $p < 0,001$), между показателями гликемии и десиалированным ЛНП ($\rho = 0,385$; $p = 0,004$), между показателями гликемии и ЦИК-ЛНП ($\rho = 0,447$; $p < 0,001$). На сегодняшний день не вызывает сомнений тот факт, что модифицированные ЛНП повышены у пациентов с гипергликемией [5; 28; 30].

Вместе с тем, в соответствии с полученными данными, выявлена связь между компенсацией углеводного обмена и модификацией ЛНП, когда недостаточный контроль гликемии сочетается с увеличением мЛНП. В группе А (нецелевой диапазон) уровень АпоВ и десиалированного ЛНП достоверно выше ($p < 0,003$; $p < 0,001$) по сравнению с группой Б (целевой диапазон), при этом уровни ЦИК-ЛНП достоверно не отличались, что возможно связано с меньшей выборкой пациентов (рис. 12).

На основе полученных данных проведен ROC-анализ для прогнозирования риска модификации ЛНП при некомпенсированном углеводном обмене (рис.12; 13; 14). Полученная ROC-кривая включает в себя АпоВ и десиалированный ЛНП, что еще раз подтверждает длительное влияние гипергликемии и отсутствие должной компенсации углеводного обмена на появление десиалированных ЛНП в крови пациентов. Другие факторы в ROC-анализе не показали независимой ассоциации с вероятностью диагностики процесса модификации ЛНП при нарушении углеводного обмена.

Фокус сосредоточен именно на десиалированных ЛНП, поскольку они являются менее изученными по сравнению с другими модификациями ЛНП, но при этом данная модификация меняет метаболизм ЛНП, изменяет захват и деградацию ЛНП гладкомышечными клетками аорты, вызывая тем самым развитие атерогенного эффекта, что было показано в работах Мельниченко А.А., Собенина И.А., Орехова А.Н. [30].

С целью диагностики АС в нашем исследовании всем пациентам проведено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (таб. 7). Выявлено достоверное увеличение ТИМ у 79,2% пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) по сравнению с пациентами без СД2 ($p < 0,001$) (рис. 15). Быстрое прогрессирование АС является характерной чертой СД2, что и ранее было показано во множестве эпидемиологических исследований [112, 113].

Также выявлены корреляционные связи между ТИМ и длительностью СД2 ($\rho = 0,346$; $p = 0,004$), между ТИМ и глюкозой плазмы натощак ($\rho = 0,285$; $p = 0,038$). Анализ связей ТИМ с мЛНП выявил следующие корреляции: между ТИМ и АпоВ ($\rho = 0,561$; $p = 0,001$), между ТИМ и десалирированным ЛНП ($\rho = 0,532$; $p = 0,001$), между ТИМ и ЦИК-ЛНП ($\rho = 0,383$; $p = 0,002$). Полученные данные можно рассматривать как существенный признак наличия в крови пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) десалирированных ЛНП, ЦИК-ЛНП, что имеет серьезную корреляцию с атерогенезом.

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что в крови пациентов обнаружены измененные ЛНП, которые в результате длительного влияния гипергликемии и азотемии претерпевают качественные изменения, что увеличивает их атерогенный потенциал и, тем самым, способствует развитию АС и, в свою очередь, может приводить к развитию макрососудистых осложнений.

Повышение риска неблагоприятных клинических исходов сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ХПБ может быть обусловлено также кальцификацией стенок крупных сосудов, при этом доказано, что СК достигает наибольшей выраженности у пациентов, получающих ПГД [114].

Несмотря на успехи, достигнутые в изучении МКН-ХБП, для исследователей остается открытым вопрос снижения развития СК и ССЗ при данной патологии. Помимо ранее известных участников ХБП (ПТГ, кальций, фосфор) выявлен новый показатель FGF-23, который является маркером СК, в связи с чем мы решили выяснить насколько выражена СК у пациентов нашего исследования и оценить влияние FGF-23 на развитие СК.

Вторым этапом исследовательской работы является изучение фосфорно-кальциевого обмена, контроль ПТГ, фосфора, кальция. Достоверных различий между группами не определяется, у всех пациентов прослеживается гиперфосфатемия. Основное различие между сравниваемыми группами наблюдается по FGF-23 ($p = 0,047$), более высокий уровень FGF-23 выявлен у пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без СД (таб. 8), что, вероятно, связано с длительным влиянием ХБП и хронической гипергликемией, которая способствует бесконтрольной активации факторов роста фибробластов и маркеров воспаления. Однако, повышение FGF-23 у пациентов в группе некомпенсированного СД2 выявлено не было.

В ходе изучения причин повышения FGF-23 у пациентов с СД2 и сниженной СКФ, ученые не пришли к единому выводу. Рассматривались различные варианты, такие как, например, снижение минеральной плотности костной ткани. Кроме того, рассматривалась роль высокого потребления фосфатов с пищей, что также обуславливает высокие уровни FGF-23. В свою очередь, FGF-23 может способствовать развитию инсулинорезистентности и является фактором воспаления, что влияет на риски неблагоприятных кардиоваскулярных исходов [115].

Так, например, в работе Васильковой О.Н. с соавт. оценивался уровень FGF-23 и маркеров воспаления у пациентов с СД2 на различных стадиях ХБП. Авторами получены интересные результаты, указывающие на прогрессирующее повышение провоспалительных цитокинов и рост FGF-23 у пациентов с СД2 и ХБП, по мере прогрессирования ХБП [116], что сопоставимо с полученными нами данными.

Анализ связей FGF-23 с возрастом ($p = 0,265$; $p = 0,006$) и показателями фосфор-кальциевого обмена выявил наличие прямой корреляции между FGF-23 и ПТГ ($p = 0,273$; $p = 0,005$) (рис.16), и FGF-23 и фосфором ($p = 0,424$; $p < 0,001$). Установлено, что FGF-23 и ПТГ взаимосвязаны. В частности, ПТГ повышает экспрессию гена FGF-23, в то время как FGF-23 подавляет экспрессию ПТГ, но при развитии МХН-ХБП данные взаимоотношения, вероятно, нарушены [117].

Наряду с этим, мы также выявили положительную корреляцию между длительностью ПГД и повышением уровня FGF-23 ($\rho = 0,373$; $p = 0,004$) (рис.17).

Многоцентровые исследования продемонстрировали связь FGF-23 с развитием тяжелой СК [118; 119; 120].

У пациентов нашего исследования по данным рентгена БА в обеих группах выявлены проявления СК разной степени (таб. 9). У 22% пациентов с СД2 выявлена тяжелая СК по сравнению с пациентами без СД (СК выявлена у 17.3% пациентов) и у 66 % пациентов с СД2 выявлена средняя СК ($p = 0,035$) по сравнению с пациентами без СД (48,1% пациентов) (рис.18). Полученные нами данные достоверны и подтверждают, что сочетание СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) определяет прогрессирование СК. В последнее время частично стал понятен механизм прогрессирования СК при СД2, что объясняется изменением фенотипа ГМК под влиянием азотемии и гипергликемии [79; 80; 102].

При изучении факторов риска СК в нашем исследовании выявлены статически значимые прямые корреляции между показателями фосфорно-кальциевого обмена: между СК и FGF-23 ($\rho = 0,825$; $p < 0,001$), между СК и ПТГ ($\rho = 0,643$; $p < 0,001$) (рис.19), между СК и фосфором неорганическим ($\rho = 0,653$; $p < 0,001$), между СК и кальцием ($\rho = 0,421$; $p = 0,002$), а также между СК и возрастом ($\rho = 0,343$; $p = 0,013$).

Взаимосвязь FGF-23 с СК до сих пор не имеет четкого объяснения, измененный фосфорно - кальциевый гомеостаз стойко связан с кальцификацией, однако не во всех предшествующих исследованиях наблюдалась связь FGF-23 с развитием СК [120; 121]. Так в исследовании Julia J Scialla и др., четкой связи между FGF-23 и СК выявлено не было, а FGF-23 выступал как фактор, индуцирующий гипертрофию левого желудочка у пациентов с ХБП, а фосфор как фактор, влияющий на сосудистое звено [120]. Giorgio Coen с соавт. сообщали, что в их исследовании четко прослеживалась коронарная кальцификация по данным МСКТ ассоциированная с FGF-23, однако FGF-23 значимо не коррелировал с медиальной кальцификацией, наблюдаемыми гистологически в периферических артериях у пациентов с ХБП.

Между тем, в других исследованиях такая связь четко прослеживалась. Так, в исследовании Stanley M.H. и соавт. выявлено повышение FGF23 у пациентов с СД2, осложненном ХБП, что было ассоциировано с высоким уровнем смертности от сердечно-сосудистых катастроф [122].

Несмотря на то, что связь между FGF-23 и развитием сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП очень сильна и была продемонстрирована ранее в исследованиях [123; 124; 125], механизмы их развития остаются не до конца ясными.

Для выявления взаимосвязи между ССЗ и маркерами АС и СК мы оценили ОИМ и ОНМК в обеих группах пациентов: наиболее тяжелые макро-сосудистые осложнения выявлены в группе пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ). ОИМ встречался у 37,7% пациентов и ОНМК у 28,3% пациентов группы 2 ($p=0,003$). В группе 1 ОИМ встречался у 11,5% пациентов и ОНМК у 5,8% пациентов (рис. 20; 21).

На основе полученных данных, подтверждающих развитие сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ), мы разработали прогностическую модель для определения вероятности развития ОИМ и ОНМК методом бинарной логистической регрессии и соответствующие формулы (таб. 11).

В результате, согласно прогностической модели, на развитие ОИМ выявлено влияние следующих факторов: гликемия в течение дня, гиперфосфатемия и ЦИК-ЛНП (рис.22). Также разработана прогностическая модель для определения вероятности развития ОНМК методом бинарной логистической регрессии. Получены показатели, доказывающие влияние таких факторов как: гликемия в течение дня, ХС, десалирированный ЛНП и ЦИК-ЛНП (рис.23).

Анализ ROC-кривых установил, что и FGF-23 позволяет прогнозировать риски развития ОИМ.

Учитывая, что СК приводит к прогрессированию сердечно-сосудистых осложнений и повышению летальности, разработана прогностическая модель, позволяющая предсказать риск развития сосудистой кальцификации у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ). При помощи метода линейной регрессии было

показано, что при увеличении FGF-23 следует ожидать прогрессирования СК (таб. 14).

На основании полученных данных можно допустить возможность практического применения определения FGF-23 в сыворотке крови в качестве диагностического маркера для получения наиболее точного описания нарушений костно-минерального метаболизма, имеющегося у пациентов, и прогноза развития СК.

Анализ данных показал, что СД2 в сочетании с ХБП является независимым фактором риска прогрессирования СК. Полученные нами данные могут свидетельствовать о более выраженном изменении сосудистой стенки у больных СД2 на ПГД в сравнении с больными без СД на ПГД, что обусловлено не только развитием ВГПТ на фоне гиперфосфатемии и повышением FGF-23, но и развитием окислительного стресса в результате самоокисления глюкозы и повреждающего действия продуктов свободно-радикального окисления [126; 127; 128].

Учитывая все вышесказанное и полученные результаты нашего исследования, можно сделать вывод, что несмотря на большое количество научных поисков этой области, пациенты с СД2 и ХБП остаются в зоне повышенного риска по развитию ССЗ. Мы попробовали разобраться в глубинах патогенеза прогрессирования АС и СК. У пациентов с СД2 и ХБП сосуществует множество нарушений, включающих системное хроническое воспаление, оксидативный стресс при неблагоприятном липидном профиле, нарушение минерально – костного метаболизма, все это, в свою очередь, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, поражению интимы сосудов, и представляет угрозу для качества и продолжительности жизни.

Заключение

Таким образом, в работе показано, что пациенты с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) относятся к категории высокого риска развития неблагоприятных клинических исходов сердечно-сосудистой патологии, в развитии которых играют роль изменения сосудистой стенки по двум основным направлениям - АС и СК.

Триггером для развития АС является модификация ЛНП, в частности появление десиалированного ЛНП и ЦИК-ЛНП. В развитии СК играет роль повышение FGF-23.

Разработана прогностическая модель для предсказания вероятности риска развития ОИМ и ОНМК методом бинарной регрессии, в данную модель вошли такие показатели как: гликемия в течение дня, фосфор, ЦИК-ЛНП, ОХС, десиалированный ЛНП, ЦИК-ЛНП.

Метод анализа ROC-кривых, показал, что FGF-23 прогнозирует риски развития ОИМ. При прогнозировании риска методом линейной регрессии получены данные, которые позволяют установить риски развития СК с учетом повышения FGF-23.

Таким образом, применение в клинической практике методов контроля десиалированного ЛНП, ЦИК-ЛНП и FGF-23 поможет в ранней диагностике АС и СК, своевременно определится с тактикой ведения и лечения пациентов с СД2 и ХБП, что позволит снизить риски развития ОИМ и ОНМК и, тем самым, будет способствовать улучшению качества жизни пациентов.

Выводы

1. Маркеры атеросклероза: десиалированный ЛНП и циркулирующие иммунные комплексы к ЛНП - повышены у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ), при этом более высокий уровень десиалированного ЛНП выявлен у пациентов с СД2, находившихся в нецелевом диапазоне гликемии.

2. Повышение уровня десиалированного ЛНП и циркулирующих иммунных комплексов к ЛНП связано с увеличением толщины интимо-медиального слоя брахицефальных артерий: у 79,2% пациентов СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) выявлено увеличение толщины интимо-медиального слоя брахицефальных артерий.

3. Маркер сосудистой кальцификации - фактор роста фибробластов-23, повышается у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ); однако, у пациентов с СД2,

находившихся в нецелевом диапазоне гликемии, не удалось выявить статистически значимого различия по фактору роста фибробластов-23.

4. Повышение фактора роста фибробластов-23 взаимосвязано с сосудистой кальцификацией: у 66% пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) выявлена средняя степень кальцификации и у 22% - тяжелая.

5. Разработана прогностическая модель, позволяющая предсказать риск развития сосудистой кальцификации у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ), которая показывает, что увеличение фактора роста фибробластов-23 на 1 пг/мл увеличивает риск развития сосудистой кальцификации.

6. Разработана прогностическая модель, которая позволяет с высокой степенью чувствительности (67,9%) и специфичности (92,2%) определить предикторы развития острого инфаркта миокарда и ОНМК у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

Практические рекомендации

Комплексная оценка уровней маркеров АС и СК может использоваться как дополнительный метод определения рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

Обеспечение своевременного комплексного подхода в диагностике и вовремя начатые интервенции могут помочь пациентам с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) снизить риски развития сердечно-сосудистых катастроф.

Полученные формулы и прогностические модели могут послужить основой для разработки калькулятора для оценки развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ).

Перспективы дальнейшей разработки темы

Ранняя клиническая диагностика сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СД2 и ХБП С5 (гемодиализ) с применением маркеров атеросклероза: десалирированного ЛНП и ЦИК-ЛНП и сосудистой кальцификации - FGF-23; требует дальнейшего изучения и проработки.

Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- продолжить изучение применения подхода с исследованием маркеров атеросклероза: дезаилированного ЛНП и ЦИК-ЛНП и сосудистой кальцификации - FGF-23; в клинической практике по ведению пациентов с СД2 и ХБП 5С (гемодиализ);

- на основании формул и прогностических моделей, полученных в ходе исследования, возможна разработка калькулятора с целью прогнозирования развития сердечно-сосудистых катастроф и сосудистой кальцификации.

- необходим поиск новых средств лечения и профилактики развития атеросклероза и сосудистой кальцификации.

Список сокращений и условных обозначений

- АГ** – артериальная гипертензия
- АД диаст.** – артериальное давление диастолическое
- АД сист.** – артериальное давление систолическое
- АС** – атеросклероз
- АТ** – антитела
- АпоВ** – аполипопротеин В
- АпоЕ** – аполипопротеин Е
- АСБ**- атеросклеротическая бляшка
- АЛТ** – аланинаминотрансфераза
- АС** – аспартатаминотрансфераза
- БСА** – бычий сывороточный альбумин
- ВГПТ** – вторичный гиперпаратиреоз
- ГМЛЖ** – гипертрофия миокарда левого желудочка
- ГБ** – гипертоническая болезнь
- Десалированный АпоВ** – десалированный аполипопротеин – В
- ЗПТ** – заместительная почечная терапия
- ИБ** – ишемическая болезнь сердца
- ИФБ** – изотонический фосфатный буфер
- К** – компьютерная томография
- КБА** – кальциноз брюшной аорты
- ЛВП** – липопротеиды высокой плотности
- ЛП** – липопротеиды
- ЛОНП** – липопротеиды очень низкой плотности
- ЛПП** – липопротеиды промежуточной плотности
- ЛНП (-)** – электроотрицательные ЛПНП
- ЛНП** – липопротеины низкой плотности
- МКН-ХБП** – минерально-костные нарушения при ХБП
- мЛНП** – модифицированные липопротеины низкой плотности
- оЛНП** – окисленные ЛПНП

- ОИМ** – острый инфаркт миокарда
- ОНМК** – острое нарушение мозгового кровообращения
- ПГД** – программный гемодиализ
- иПТГ** – паратиреоидный гормон
- РФ** – Российская Федерация
- СД2** – сахарный диабет 2 типа
- ССЗ** – сердечно-сосудистые заболевания
- ССС** – сердечно-сосудистая смертность
- СК** – сосудистая кальцификация
- СКФ** – скорость клубочковой фильтрации
- СГМК** – сосудистые гладкомышечные клетки
- ТГ** – триглицериды
- ТИМ** – толщина интима-медиа
- УЗИ** – ультразвуковое исследование
- ХБП** – хроническая болезнь почек
- ХБП С5Д**
- ТПН** – терминальная почечная недостаточность
- ХС** – холестерин
- ЦИК - ЛНП** – циркулирующие иммунные комплексы
- ЭХО-КГ** – эхокардиографическое исследование
- Pi-** неорганический фосфат
- FGF-23** – фактор роста фибробластов – 23
- HbA1c** – гликированный гемоглобин
- M-CSF** – колониестимулирующий фактор макрофагов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. IDF Diabetes Atlas 2021. – 10th edition. – URL: www.diabetesatlas.org.
2. Liyanage, T. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review / T. Liyanage, T. Ninomiya, V. Jha [et al.] // *Lancet*. – 2015. – № 385. – P. 1975–1982.
3. Cavanaugh, K. L. MD Diabetes Management Issues for Patients With Chronic Kidney Disease / K. L. Cavanaugh // *Clinical Diabetes*. – 2007. – Vol. 25, № 3.
4. Отс, М. Преждевременный атеросклероз при хронической почечной недостаточности / М. Отс, У. Пехтер // *Нефрология и диализ*. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 210–213.
5. Бородачев, Е. Н. Множественная модификация липопротеидов низкой плотности при сахарном диабете / Е. Н. Бородачев, И. А. Собенин, В. П. Карагодин [и др.] // *Патогенез*. – 2013. – Т. 11, № 4. – С. 16–21.
6. Егшатын, Л. В. Эктопическая кальцификация при хронической болезни почек часть 1 / Л. В. Егшатын, Н. Г. Мокрышева // *Нефрология*. – 2017. – № 4. – С. 30–33.
7. Батюшин, М. М. Фактор роста фибробластов 23. Физиологическая роль и участие в процессах сосудистой кальцификации при хронической почечной недостаточности / М. М. Батюшин, А. А. Кастанаян, Л. И. Руденко, В. А. Чистяков // *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. – 2014. – С. 4–8.
8. Heine, G. H. The rise of a novel cardiovascular risk marker in CKD Department of Internal Medicine IV / G. H. Heine, S. Seiler, D. Fliser ; *Nephrology and Hypertension, Saarland University Medical Center, Homburg/Saar*. – DOI 10.1093/ndt/gfs259 FGF-23 // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2012. – № 27. – P. 3072–3081.
9. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Mortality Collaborators // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392. – P. 1684–1735.

10. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation / World Health Organization, International Diabetes Federation. – Geneva, 2006.

11. Дедов, И. И. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] ; Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии. – Москва, 2021.

12. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019 / American Diabetes Association. – PMID: 30559228. – DOI 10.2337/dc19-S002 // Diabetes Care. – 2019 Jan. – № 42 (Suppl. 1). – P. S13–S28.

13. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации МЗ РФ. 2021 год. – URL: https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf (дата обращения: 07.06.2022).

14. Anavekar, N. S. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction / N. S. Anavekar, J. J. McMurray, E. J. Velazquez [et al.] // N. Eng. J. Med. – 2004. – Vol. 13 (351). – P. 1285–1295.

15. Keith, D. S. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization / D. S. Keith, G. A. Nicholas, C. M. Gullion [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2004. – Vol. 6 (164). – P. 659–663.

16. Kovesdy, C. P. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022 / C. P. Kovesdy. – DOI 10.1016/j.kisu.2021.11.003 // Kidney Int. Suppl. (2011). – 2022 Apr. – № 1 (12). – P. 7–11.

17. Murphy, D. Trends in Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States / D. Murphy, C. E. McCulloch, F. Lin [et al.] ; Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. – DOI 10.7326/M16-0273 // Ann. Intern. Med. – 2016 Oct 4. – № 7 (165). – P. 473–481.

18. Duckworth, W. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes / W. Duckworth, C. Abraira, T. Moritz [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa0808431 // N. Engl. J. Med. – 2009. – № 2 (360). – P. 129–139.

19. Vanholder, R. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality / R. Vanholder, Z. Massy, A. Argiles [et al.] // Nephrol. Dial Transplant. – 2005. – № 6 (20). – P. 1048–1056.

20. Кузьмин, О. Б. Хроническая болезнь почек и состояние сердечно-сосудистой системы / О. Б. Кузьмин. – DOI 10.24884/1561-6274-2007-11-1-28-37 // Нефрология. – 2007. – № 1 (11). – С. 28–37.

21. Olechnowicz-Tietz, S. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease / S. Olechnowicz-Tietz, A. Gluba, A. Paradowska [et al.] // Int. Urol. Nephrol. – 2013. – № 6 (45). – P. 1605–1612.

22. Кучеренко, О. Д. Атеросклероз как воспалительное заболевание / О. Д. Кучеренко // Врачебная практика. – 1999. – № 3. – С. 81–87.

23. Nosratola, D. Causes of Dysregulation of Lipid Metabolism in Chronic Renal Failure / D. Nosratola ; Vaziri Division of Nephrology and Hypertension, Departments of Medicine, Physiology and Biophysics. – Irvine, California : University of California.

24. Баранова, Е. И., Современные принципы диагностики и лечения дислипидемий : учебное пособие / Е. И. Баранова, Е. Г. Сергеева, О. А. Беркович [и др.] ; под ред. Е. В. Шляхто. – СПб. : РИЦ ПСПбГМУ, 2020.

25. Чумакова, Г. А. Клиническое значение аполипопротеинов А и В / Г. А. Чумакова, О. В. Гриценко, Н. Г. Веселовская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 6 (10).

26. van Lennep, J. E. Apolipoprotein concentrations during treatment and recurrent coronary artery disease events / J. E. van Lennep, H. T. Westerveld, H. W. van Lennep [et al.] // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2000. – № 11 (20). – P. 2408–2413.

27. Steinberg, D. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity / D. Steinberg, S. Parthasarathy, T. E. Carew [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1989. – № 320. – P. 915–924.

28. Белова, Л. А. Процессы модификации липопротеинов, физиологическая и патогенетическая роль модифицированных липопротеинов / Л. А. Белова, О. Г. Оглобина, А. А. Белов [и др.] // Вопросы медицинской химии. – 2000. – Т. 46, № 1. – С. 8–21.
29. Avogaro, P. Presence of a modified low density lipoprotein in humans / P. Avogaro, G. B. Von, G. Cazzolato // *Arteriosclerosis*. – 1988 Jan-Feb. – № 1 (8). – P. 79–87.
30. Мельниченко, А. А. Оценка содержания циркулирующих множественно модифицированных липопротеидов низкой плотности в сыворотке крови / А. А. Мельниченко, В. А. Мясоедова, Н. В. Елизова [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т. 60, № 2. – С. 107–111.
31. Orekhov, A. N. Blood Lipids and Lipoproteins / A. N. Orekhov, E. A. Ivanova, Y. V. Bobryshev ; M. Ruiz, ed. – Nova Science Publishers Inc., 2015. – P. 13–54.
32. Рыжкова, А. И. Десиазированные липопротеины низкой плотности в крови человека / А. И. Рыжкова, В. П. Карагодин, В. Н. Сухоруков [и др.]. – DOI 10.18821/0023-2149-2017-95-3-216-221 // *Clinical Medicine*. – 2017. – № 3 (95).
33. Собенин, И. А. Липопротеиды низкой плотности в атерогенезе – значение сиаловой кислоты / И. А. Собенин, А. С. Феоктистов, В. П. Карагодин [и др.] // Патогенез. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 63–66.
34. Sobenin, I. A. The interaction of plasma sialylated and desialylated lipoproteins with collagen from the intima and media of uninvolved and atherosclerotic human aorta / I. A. Sobenin, I. V. Suprun, V. P. Karagodin [et al.]. – DOI: 10.1155/2011/254267 // *J. Lipids*. – 2011. – № 2011. – P. 254–267.
35. Orekhov, A. N. Modified low density lipoprotein and lipoproteincontaining circulating immune complexes as diagnostic and prognostic biomarkers of atherosclerosis and type 1 diabetes macrovascular disease / A. N. Orekhov, Y. V. Bobryshev, I. A. Sobenin [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – № 7 (15). – P. 12807–12841.
36. Chistiakov, D. A. Vascular extracellular matrix in atherosclerosis / D. A. Chistiakov, I. A. Sobenin, A. N. Orekhov // *Cardiol. Rev.* – 2013. – № 6 (21). – P. 270–288.

37. Barnett, T. Oxidized Low-Density Lipoprotein and Atherogenesis / T. Barnett, M. D. Gibbs // *Atherosclerosis: Clinical Perspectives Through Imaging* / editors: A. J. Taylor, T. C. Villine. – London : Springer, 2013. – Chapter first.

38. Seo, J. Differentially oxidized low-density lipoprotein affects macrophage phenotype in human monocytic cells / J. Seo, E. Yang, I. Choi. – DOI.10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.904 // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 235, iss. 2. – P. e300.

39. Ланкин, В. З. Механизмы окислительной модификации липопротеидов низкой плотности при окислительном и карбонильном стрессе / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, В. И. Капелько [и др.] // *Биохимия*. – 2007. – Т. 72, № 10. – С. 1330–1341.

40. Florens, N. Modified Lipids and Lipoproteins in Chronic Kidney Disease: A New Class of Uremic Toxins / N. Florens, C. Calzada, E. Lyasko, L. Juillard. – DOI 10.3390/toxins8120376 // *Toxins*. – 2016. – № 8. – P. 376.

41. Шогенова, М. Х. Роль окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним в иммунно-воспалительном процессе при атеросклерозе / М. Х. Шогенова, Р. А. Жетишева, А. М. Карпов [и др.] // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2015. – Т. 2. – С. 17–21.

42. Maggi, E. LDL Oxidation in Patients With Severe Carotid Atherosclerosis A Study of In Vitro and In Vivo Oxidation Markers / E. Maggi, R. Chiesa, G. Melissano [et al.]. – DOI 10.1161/01atv.14.12.1892 // *Arterioscler. Thromb.* – 1994 Dec. – № 12 (14). – P. 1892–1899.

43. Добрецов, Г. Е. Заряд поверхностного слоя циркулирующих множественно модифицированных липопротеинов низкой плотности / Г. Е. Добрецов, С. К. Гуларян, О. М. Панасенко [и др.] // *Биологические мембраны*. – 2006. – Т. 23, № 5. – С. 420–425.

44. Sanchez-Quesada, J. L. “Electronegative low-density lipoprotein. A link between apolipoprotein B misfolding, lipoprotein aggregation and proteoglycan binding” / J. L. Sanchez-Quesada, S. Villegas, J. Ordonez-Llanos // *Current Opinion in Lipidology*. – 2012. – Vol. 23. – P. 479–486.

45. Рыжкова, А. И. Электроотрицательные липопротеиды низкой плотности / А. И. Рыжкова, Е. А. Иванова, В. Н. Сухоруков [и др.] // Патогенез. – 2016. – Т. 14, № 3. – С.11–16.

46. Ke, L. Y. The underlying chemistry of electronegative LDL's atherogenicity / L. Y. Ke, N. Stancel, H. Bair, C. H. Chen // Curr. Atheroscler. Rep. – 2014. – № 8 (16). – P. 428.

47. Sima, A. V. Effect of irreversibly glycated LDL in human vascular smooth muscle cells: lipid loading, oxidative and inflammatory stress/ A. V. Sima, G. M. Botez, C. S. Stancu [et al.]. – DOI 10.1111/j.1582-4934.2009.00933.x // J. Cell Mol. Med. – 2010 Dec. – № 12 (14). – P. 2790–2802.

48. Younis, N. Glycation as an atherogenic modification of LDL / N. Younis, R. Sharma, H. Soran [et al.]. – DOI 10.1097/MOL.0b013e328306a057 // Current Opinion in Lipidology. – 2008. – № 4 (19). – P. 378–384.

49. Супрун, И. В. Выявление антигенных различий Апо-В нативных и циркулирующих модифицированных ЛПНП / И. В. Супрун, А. А. Мельниченко, Е. В. Янушевская [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 137, № 7. – С. 50–53.

49. Sobenin, I. A. Low density lipoproteincontaining circulating immune complexes: role in atherosclerosis and diagnostic value / I. A. Sobenin, J. T. Salonen, A. V. Zhelankin [et al.] – DOI 10.1155/2014/205697 // Biomed. Res. Int. – 2014. – № 2014. – P. 205–697.

50. Бабинцева, Я. Д. Атерогенез у человека — клинические аспекты циркулирующих иммунных комплексов / Я. Д. Бабинцева, А. М. Сергеева, В. П. Карагодин, А. Н. Орехов – DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-5-325-332 // Клиническая медицина. – 2016. – № 5 (94).

51. Климов, А. Н. О кажущейся и реальной атерогенности ЛПНП-IgG иммунных комплексов в плазме крови и артериальной стенке / А. Н. Климов, А. Д. Денисенко // Вестн. РАМН. – 2007. – № 7. – С. 3–6.

52. Феоктистов, А. С. Перспективные терапевтические подходы к ингибированию атерогенной модификации (десИАлирования) липопротеидов

низкой плотности / А. С. Феоктистов, М. А. Гаврилин, В. П. Карагодин [и др.] // Патогенез. – 2013. – № 3 (11). – С. 54–59.

53. Libby, P. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis / P. Libby, P. M. Ridker, G. K. Hansson // Nature. – 2011. – № 473. – P. 317–325.

54. Sobenin, I. A. Diagnostic and prognostic value of low density lipoprotein-containing circulating immune complexes in atherosclerosis / I. A. Sobenin, V. P. Karagodin, A. C. Melnichenko [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2013. – № 2 (33). – P. 489–495.

55. Chistiakov, D. A. Role of endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis and diabetic macrovascular complications / D. A. Chistiakov, I. A. Sobenin, A. N. Orekhov, Y. V Bobryshev. – DOI 10.115/2014/610140 // Biomed. Res. Int. – 2014. – № 2014. – P. 610140.

56. Orekhov, A. N. Mechanisms of atherogenesis and development of antiatherosclerotic therapy / A. N. Orekhov // Curr. Pharm. – 2015. – № 9 (21). – P. 1103–1106.

57. Orekhov, A. N. Approach to reduction of blood atherogenicity / A. N. Orekhov, A. A. Melnichenko, I. A. Sobenin. – DOI 10.1155/2014/738679 // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2014. – № 2014. – P. 738679.

58. Ермаков, Ю. А. Хроническая почечная недостаточность у нефрологических больных в Санкт-Петербурге по данным патологоанатомических исследований за 1993-2003 годы / Ю. А. Ермаков, Н. И. Вишняков, Г. Б. Ковальский // Нефрология – 2004. – № 2 (9). – P. 78–82.

59. Go, A. S. Chronic kidney disease and risk of death, cardiovascular events and hospitalization / A. S. Go, G. M. Chertow, D. Fan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – № 351 (13). – P. 1296–1305.

60. Chu, H. Hospitalizations of Chronic Dialysis Patients: A National Study in China / H. Chu, C. Yang, Y. Lin [et al.] ; China Kidney Disease Network Work Group. – DOI 10.1159/000530069 // Kidney Dis. (Basel). – 2023 Mar 20. – № 4 (9). – P. 298–305.

61. Кузьмин, О. Б. Легкая дисфункция почек у больных с эссенциальной гипертонией: клинические проявления и лекарственная терапия / О. Б. Кузьмин, М. О. Пугаева, С. В. Чуб // Нефрология. – 2004. – № 3 (8). – С. 15–21.

62. Goodman, W. G. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis / W. G. Goodman, J. Goldin, B. D. Kuizon [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol. 2 (16). – P. 489–495.

63. Raggi, P. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? / P. Raggi, A. Boulay, S. Chasan-Taber [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 4 (39). – P. 695–701.

64. Клинические рекомендации – Хроническая болезнь почек (ХБП). – 2021. – 2022. – 2023 (24.06.2021) / Ассоциация нефрологов.

65. Каштанова, Е. В. Кальцификация коронарных артерий и ее роль в развитии атеросклероза / Е. В. Каштанова, Я. В. Полонская, Ю. И. Рагино. – DOI 10.26442/00403660.2021.01.200598 // Терапевтический архив. – 2021. – № 1 (93). – С. 84–86.

66. Ehara, S. Spotty calcification typifies the culprit plaque in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound study / S. Ehara, Y. Kobayashi, M. Yoshiyama [et al.]. – DOI 10.1161/01.cir.0000148131.41425.e9 // Circulation. – 2004. – № 22 (110). – P. 3424–3429.

67. Rennenberg, R. J. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a metaanalysis / Rennenberg R. J., Kessels A. G., Schurgers L. J. [et al.] // Vasc. Health. Risk. Manag. – 2009. – № 1 (5). – P. 185–197.

68. Lee, C.-T. Calcification of the aortic arch predicts cardiovascular and all-cause mortality in chronic hemodialysis patients / C.-T. Lee, C.-C. Huang, C.-Y. Hsu [et al.]. – DOI 10.1159/000360230 // Cardiorenal Med. – 2014 Apr. – № 1 (4). – P. 34–42.

69. Bellasi, A. Cardiac valve calcification is a marker of vascular disease in prevalent hemodialysis patients / A. Bellasi, E. Ferramosca, C. Ratti [et al.]. – DOI 10.5301/JN.2011.8446 // J. Nephrol. – 2012 Mar-Apr; – № 2 (25). – P. 211–218.

70.. Волков, М. М. Кальциноз брюшной аорты у пациентов с хронической болезнью почек / М. М. Волков, Л. А. Гордеева, А. В. Смирнов. – DOI 10.24884/1561-6274-2009-13-3-39-41 // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3.

71. Волков, М. М. Факторы, связанные с кальцинацией клапанного аппарата сердца у пациентов на хроническом гемодиализе / М. М. Волков, О. А. Дегтерева, Е. В. Шевякова. – DOI 10.24884/1561-6274-2007-11-3-57-63 // Нефрология. – 2007. – № 3 (11). – С. 57–63.

72. Komaba, H. Calcium, phosphorus, cardiovascular events and all-cause mortality in hemodialysis patients: a single-center retrospective cohort study to reassess the validity of the Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines / H. Komaba, N. Igaki, M. Takashima [et al.]. – DOI 10.1111/j.1744-9987.2007.00539.x // Therapeutic Apheresis and Dialysis. – 2008. – Vol. 12, №1. – P. 42–48.

73. Stevens, L. A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes / L. A. Stevens, O. Djurdjev, S. Cardew [et al.]. – DOI 10.1097/01.asn.0000113243.24155.2f // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004 Mar. – № 3 (15). – P. 770–779.

74. Dhingra, R. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community / R. Dhingra, L. M. Sullivan, C. S. Fox [et al.]. – DOI 10.1001/archinte.167.9.879 // Arch. Intern. Med. – 2007 May 14. – № 9 (167). – P. 879–885.

75. Rufino, M. Heart valve calcification and calcium x phosphorus product in hemodialysis patients: analysis of optimum values for its prevention / M. Rufino, S. García, A. Jiménez [et al.]. – DOI 10.1046/j.1523-1755.63.s85.27.x // Kidney Int. Suppl. – 2003 Jun. – № 85. – P. S115–118.

76. Wang, A. Y. M. Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients / A. Y. M. Wang, J. Woo, M. Wang [et al.]. – DOI 10.1681/ASN.V1291927 // J. Am. Soc. Nephrol. – 2001 Sep. – № 9 (12). – P. 1927–1936.

77. Милованова, Л. Ю. Гиперфосфатемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХПН на хроническом гемодиализе / Л. Ю. Милованова, А. Ю. Николаев, Ю. С. Милованов // Нефрол. диал. – 2002. – № 2 (4). – С. 113–117.

78. Tonelli, M. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease / M. Tonelli, F. Sacks, M. Pfeffer [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553198 // Circulation. – 2005 Oct 25. – № 17 (112). – P. 2627–2633.

79. Chen, N. X. Arterial calcification in diabetes / N. X. Chen, S. M. Moe. – DOI 10.1007/s11892-003-0049-2 // Curr. Diab. Rep. – 2003 Feb. – № 1 (3). – P. 28–32.

80. Chen, N. X. High glucose increases the expression of Cbfa1 and BMP-2 and enhances the calcification of vascular smooth muscle cells / N. X. Chen, D. Duan, K. D. O'Neill, S. M. Moe. – DOI 10.1093/ndt/gfl429 // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006 Dec. – № 12 (21). – P. 3435–3442.

81. Yahagi, K. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus / K. Yahagi, F. D. Kolodgie, C. Lutter [et al.]. – DOI 10.1161/ATVBAHA.116.306256 // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2017. – Vol. 37, Iss. 2. – P. 191–204.

82. Nishizawa, Y. Hyperphosphatemia and vascular calcification in end-stage renal disease / Y. Nishizawa, S. Jono, E. Ishimura, A. Shioi // Journal of Renal Nutrition. – 2005. – Vol. 15, № 1, – P. 178–182.

83. Батюшин, М. М. Фактор роста фибробластов 23. Физиологическая роль и участие в процессах сосудистой кальцификации при хронической почечной недостаточности / М. М. Батюшин, А. А. Кастанаян, Л. И. Руденко, В. А. Чистяков // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2014. – № 2. – С. 4–8.

84. Мелентьева, А. А. Роль фактора роста фибробластов 23 и фактора Klotho в развитии минерально-костных нарушений при хронической болезни почек / А. А. Мелентьева, О. Ю. Барышева, Н. Н. Везикова, Л. М. Хейфец // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2014, – № 3. – С. 102–109.

85. Seiler, S. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease / S. Seiler, G. H. Heine, D. Fliser // *Kidney Internat.* – 2009. – Vol. 114. – P. 34–42.

86. Fliser, D. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease. The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) study / D. Fliser, B. Kollerits, U. Neyer [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 9 (18). – P. 2601–2608.

87. Nagano, N. Effect of manipulating serum phosphorus with phosphate binder on circulating PTH and FGF23 in renal failure rats / N. Nagano, S. Miyata, M. Abe [et al.] // *Kidney Inter.* – 2006. – Vol. 3 (69). – P. 531–537.

88. Klonoff, D. C. Fibroblast growth factor: will this hormone be the hemoglobin A1c for managing phosphorus balance in chronic kidney disease? / D. C. Klonoff, H. Komaba, M. Fukagawa // *J. Diabetes Sci. Technol.* – 2010. – Vol. 4, N 4. – P. 770–772.

89. Mirza, M. A. Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population / M. A. Mirza, A. Larsson, H. Melhus [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2009. – № 2 (207). – P. 546–551.

90. Wolf, M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease / M. Wolf // *Kidney International.* – 2012. – N 82. – P. 730–747.

91. Rausch, S. The regulation of FGF23 under physiological and pathophysiological conditions / S. Rausch, M. Föller. – DOI 10.1007/s00424-022-02668-w // *Pflugers Arch.* – 2022 Mar. – № 3 (474). – P. 281–292.

92. Ix, J. H. Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study) / J. H. Ix, R. Katz, B. R. Kestenbaum [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – № 60. – P.200–207.

93. Marthi, A. Fibroblast growth factor-23 and risks of cardiovascular and noncardiovascular diseases: a meta-analysis / A. Marthi, K. Donovan, R. Haynes [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2018. – № 29. – P. 2000–2133.

94. Gutierrez, O. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis / O. Gutierrez, M. Mannstadt, T. Isakova [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 584–592.

95. Милованова, Л. Ю. Значение морфогенетических белков FGF-23 и Klotho как предикторов прогноза хронической болезни почек / Л. Ю. Милованова, Ю. С.

Милованов, Л. В. Козловская, Н. А. Мухин // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 4. – С. 36–44.

96. Jean, G. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF) 23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients / G. Jean, J. C. Terrat, T. Vanel [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2009. – № 9 (24). – P. 2792–2796.

97. Mirza, M. A. I. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community / M. A. I. Mirza, T. Hansen, L. Johansson [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2009. – № 10 (24). – P. 3125–3131.

98. Moldovan, D. FGF-23, vascular calcification, and cardiovascular diseases in chronic hemodialysis patients / D. Moldovan, I. Moldovan, C. Rusu [et al.] // *International Urology and Nephrology*. – 2014. – Vol. 46. – P. 121–128.

99. Yamada, K. Risk factors of the progression of abdominal aortic calcification in patients on chronic haemodialysis / K. Yamada, S. Fujimoto, R. Nishiura [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2007. – № 7 (22). – P. 2032–2037.

100. Taniwaki, H. Aortic calcification in haemodialysis patients with diabetes mellitus / H. Taniwaki, E. Ishimura, T. Tabata [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2005. – № 11 (20). – P. 2472–2478.

101. Russo, D. Coronary artery calcification and outcomes in diabetic patients with and without chronic kidney disease / D. Russo, L. F. P. Morrone, M. Imbriaco [et al.]. – DOI 10.1159/000350580 // *Blood Purif*. – 2013. – № 1 (36). – P. 17–20.

102. Lin, X. BMF-AS1/BMF Promotes Diabetic Vascular Calcification and Aging both In Vitro and In Vivo / X. Lin, Q.-Y. Xiang, S. Li [et al.]. – DOI 10.14336/AD.2022.0427 // *Aging. Dis*. – 2023 Feb 1. – № 1 (14). – P. 170–183.

103. Муркамилов, И. Т. Лечение минерально-костных нарушений при хронической болезни почек / И. Т. Муркамилов, К. А. Айтбаев, В. В. Фомин [и др.] // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2020. – № 4 (29). – С. 85–90.

104. Демидова, Т. Ю. Особенности коррекции минеральных нарушений у пациентов с вторичным гиперпаратиреозом при хронической болезни почек / Т. Ю. Демидова, К. Г. Лобанова // *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2019. – № 10 (II). – С. 107–114.

104. Волгина, Г. Гиперфосфатемия при хронической болезни почек: современная стратегия коррекции / Г. Волгина, В. Штандель, О. Балкарова, Е. Ловчинский // Врач. – 2012. – № 7. – С. 19–23.

105. Волков, М. М. Фосфорно-кальциевый обмен и его регуляция / М. М. Волков, И. Г. Каюков, А. В. Смирнов // Нефрология. – 2010.

106. Корниенко, В. А. Основные пути коррекции вторичного гиперпаратиреоза при хронических заболеваниях почек / В. А. Корниенко, А. С. Утин // Лекарственный вестник. – 2011. – № 4 (44). – С. 15–20.

107. Егшатын, Л. В. Влияние цинакалцета (Мимпары) на исходы вторичного гиперпаратиреоза у пациентов, находящихся на программном гемодиализе / Л. В. Егшатын // Нефрология. Кардиология. – 2015. – № 1 (131).

108. Остроумова, О. Д. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у больных АГ – возможности фиксированной комбинации Логимакс / О. Д. Остроумова, О. В. Жукова, А. Г. Ерофеева, А. В. Отделенов // РМЖ. – 2009. – № 8. – С. 548.

109. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2008. – № 4. – С. 90–107.

110. Макаров, Е. В. Состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов, находящихся на программном гемодиализе / Е. В. Макаров, А. Н. Максудова, И. Д. Шакиров // Практическая медицина. – 2015.

111. Baroni, M. G. Genetic study of common variants at the Apo E, Apo AI, Apo CIII, Apo B, lipoprotein lipase (LPL) and hepatic lipase (LIPC) genes and coronary artery disease (CAD): variation in LIPC gene associates with clinical outcomes in patients with established CAD / M. G. Baroni, A. Berni, S. Romeo [et al.] // BMC Med. Genet. – 2003. – № 4. – P. 8.

112. Uddin, S. N. Angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus / Uddin S. N., Malik F., Bari M. A. [et al.] // Mymensingh. Med. J. – 2005. – Vol. 1 (14). – P. 32–37.

113. Vanuzzo, D. Cardiovascular risk and cardiometabolic risk: an epidemiological evaluation / D. Vanuzzo, L. Pilotto, R. Mirolo, S. Pirelli // *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. – 2008. – Vol. 9 (4 Suppl. 1). – P. 6S–17S.

114. Ogata, H. CKD-MBD: impact on management of kidney disease / H. Ogata, F. Koiwa, E. Kinugasa, T. Akizawa ; Japanese Society of Nephrology 2007. – DOI 10.1007/s10157-007-0492-5 // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2007. – № 11. – P. 261–268.

115. David, V. Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production / V. David, A. Martin, T. Isakova [et al.]. – DOI 10.1038/ki.2015.290 // *Kidney Int.* – 2016. – № 89. – P. 135–146.

116. Василькова, О. Н. Оценка уровней фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и маркеров воспаления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и различными стадиями хронической болезни почек / О. Н. Василькова [и др.] // *Juvenis scientia*. – 2020. – Т. 6. № 2.

117. Добронравов, В. А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho / В. А. Добронравов // *Нефрология*. – 2011.

118. Jean, G. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients / G. Jean, J. C. Terrat, T. Vanel [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – V. 24. – P. 2792–2796.

119. Nasrallah, M. M. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients / M. M. Nasrallah, A. R. El-Shehaby, M. M. Salem [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – V. 25. – P. 2679–2685.

120. Balci, M. Plasmafibroblast growth factor-23 levels are independently associated with carotid artery atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients / M. Balci, A. Kirkpantur, M. Gulbay, O. A. Gurbuz // *Hemodial. Int.* – 2010. – V. 14. – P. 425–432.

121. Kanbay, M. Fibroblast growth factor-23 and fetuin A are independent predictors for coronary artery disease extent in mild chronic kidney disease. *Clin* / M.

Kanbay, M. Nicoleta, Y. Selcoki [et al.]. – DOI 10.2215/CJN.02560310 // J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – № 5. – P. 1780–1786.

122. Stanley, M. H. Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and Normal or Mildly Impaired Kidney Function / M. H. Stanley, S. H. Binnenmars, Ch. M. Gant [et al.]. – DOI 10.2337/dc19-0528 // Diabetes Care. – 2019. – № 42. – P. 2151–2153.

123. Nasrallah, M. M. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients / M. M. Nasrallah, A. R. El-Shehaby, M. M. Salem [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – V. 25. – P. 2679–2685.

124. Halankar, A. FGF-23 and hyperphosphatemia in dialysis dependent chronic kidney disease patients / A. Halankar, S. Sivaraman, K. Shalia // Urology & Nephrology Open Access Journal. – 2017. – Vol. 4, Issue 5.

125. Kendrick, J. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis / J. Kendrick, A. K. Cheung, J. S. Kaufman [et al.] // J Am Soc Nephrol. – 2011. – V. 22. – P. 1913–1922.

126. Балаболкин, М. И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете / М. И. Балаболкин // Сахарный диабет. – 2002. – № 4. – С. 5–16.

127. Конторщикова, К. Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии / К. Н. Конторщикова. – Н. Новгород, 2000. – С. 23.

128. Аметов, А. С. Сахарный диабет и оксидативный стресс / А. С. Аметов, Г. У. Алимова // Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 1–2. – С. 47–50.